

Recherches sur l'Épuration Lipidique du Plasma dans Divers États Pathologiques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 1963

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean-Marie HENNINGER

né le 25 mai 1937, à Cotonou (Dahomey)

Assistant à la Faculté de Médecine

Lauréat de la Faculté

Examineurs de la Thèse: MM. WOLFF, Professeur, *Président*

PIERQUIN, Professeur

LARCAN, Maître de conférence agrégé

PAYSANT, Maître de conférence agrégé

} *Juges*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965

Recherches sur l'Épuration Lipidique
du Plasma
dans Divers États Pathologiques

Recherches sur l'Épuration Lipidique du Plasma dans Divers États Pathologiques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 1963

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean-Marie HENNINGER

né le 25 mai 1937, à Cotonou (Dahomey)

Assistant à la Faculté de Médecine

Lauréat de la Faculté

Examineurs de la Thèse: MM. WOLFF, Professeur, *Président*

PIERQUIN, Professeur

LARCAN, Maître de conférence agrégé

PAYSANT, Maître de conférence agrégé

} *Juges*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555001_0048

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JACQUES, JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLERT-BERT, HAMANT,
BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN.

PROFESSEURS

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY.
Clinique Chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique Chirurgicale B	M. BODART.
Clinique Dermato-Syphiligraphique	M. BEUREY.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique de Neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique Rhumatologique	M. LOUYOT.
Clinique Stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. LAMY.
Clinique des voies urinaires	N...
Clinique de Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique ..	M. MERKLEN.
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT.
Médecine Légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. FAIVRE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. RAUBER, RICHON, CORDIER.

AGRÉGÉS PÉRENNISÉS

Médecine	M. HARTEMANN P.
Médecine	M. DUREUX.
Médecine	M. LARCAN.
Obstétrique	M. RIBON.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M. CAYOTTE.
Bactériologie	M. de LAVERGNE.
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	M. CHARDOT.
Chimie	M. PAYSANT.
Chimie	M. NABET.
Electroradiologie	M. ANTOINE.
Hématologie	M. STREIFF.
Histologie	M. GRIGNON.
Hygiène	M. DEBRY.
Hygiène	M. FOLIGUET.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Médecine légale	M. de REN.
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT.
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE.
Pharmacologie	M. LAMARCHE.
Physique	M. MARTIN.
Physiologie	M. BOULANGÉ.
Physiologie	M. BOUEVEROT.
Physiologie	M. BOURA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. SOMMELET.
Chirurgie	M. PREVOT.
Chirurgie	M. GROSDIDIER.
Chirurgie	M. VICHARD.
Chirurgie	M. FRITSCH.
Médecine	M. SCHMITT.
Médecine	M. GILGENKRANTZ.
Médecine	M. HURIET.
Médecine	M. GAUCHER.
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT.
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON.
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE.
Ophthalmologie	M. ALGAN.
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF.
Pédiatrie et puériculture	M. PIERSON.
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX.
Urologie	M. GUILLEMIN.

CHARGÉS DE COURS

Cardiologie	M. FAIVRE.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU.
Gériatrie	M. HERBEUVAL.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Médecine expérimentale	M. SADOUL.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.



A notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR WOLFF

Professeur de Chimie Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de reconnaissance et de
respectueux attachement.*

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERQUIN
Professeur de Médecine du Travail et réadaptation

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARCAN
Professeur Agrégé de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAYSANT
Professeur Agrégé de Chimie Biologique

A mes Parents

En témoignage de ma filiale reconnaissance.

A ma Femme et à mon Fils

Avec l'assurance de ma profonde affection.

A mes Beaux-Parents

A mes Sœurs

A toute ma Famille

A tous mes Amis

SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes
Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la
morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes
devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.*

Avant-propos

Une dédicace ne nous laisse pas une place suffisante pour témoigner toute notre reconnaissance à Notre Maître, M. le Professeur WOLFF, pour tout ce que nous lui devons.

Après nous avoir proposé le sujet de ce travail, il n'a cessé de s'y intéresser, par ses nombreux conseils, ses critiques et, ainsi, avec toute son aide, nous avons pu mener à bien ces recherches.

Nous sommes heureux d'être son élève et de pouvoir acquérir ainsi, à ses côtés, des bases utiles et indispensables à un travail fructueux.

Nous tenons à remercier M. le Professeur agrégé LARCAN qui nous a permis d'effectuer nos recherches dans son Service « La Clinique Médicale A ». Non seulement, il nous a donné la possibilité matérielle de faire cette recherche, mais il nous a prodigué de plus de nombreux conseils et suggestions qui nous furent d'un grand secours.

Nous adressons nos remerciements à M. le Professeur PIERQUIN qui a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury.

Nous remercions vivement M. le Professeur agrégé PAYSANT de même que M. le Professeur agrégé NABET et,

Mme GENETET, Chef de Travaux à la Faculté de Médecine, de l'aide qu'ils nous ont apportée dans notre travail.

Nous voulons enfin exprimer notre reconnaissance à Mlle SCHEMBERG pour sa collaboration ainsi qu'à tous les membres du Laboratoire de Chimie Biologique.

Introduction

L'administration parentérale de lipides représente une alimentation intra-veineuse intéressante du fait de sa valeur calorifique élevée et de l'absence de modification de pression osmotique.

La littérature concernant l'alimentation parentérale par émulsions de lipides est très abondante. Les premières injections remontent presque à un siècle: HODDER (1873) (48) utilise du lait de vache chez des sujets atteints de choléra avec quelque succès.

Puis des travaux de grande importance furent effectués par des auteurs japonais YAMAKAWA (1920) (102) - NOMURA (1928) (75) - SATO (1931) (84) et BABA (1931) (1), lesquels ont injecté à plus de 1 000 patients une émulsion d'huile de foie de morue stabilisée par de la lécithine activée: le yanol. Ils ne rapportèrent que quelques incidents.

Plus tard, un intérêt nouveau pour l'injection d'émulsions lipidiques peut être rapporté. Aux U.S.A., MAKOWITZ et MANN (1930) (66), RONY et MORTIMER (1935) (83), HOLT, TIDWELL et SCOTT (1935) (50) expérimentent une émulsion de lipides chez les enfants sous-alimentés.

La deuxième guerre mondiale fut l'occasion d'une recherche intensifiée dans le but de fournir une alimentation parentérale aux soldats blessés ou gravement brûlés. Les travaux les plus remarquables furent entrepris par des

chercheurs américains sous la direction de STARE et GEYER, MENG, FREEMAN (1955), WADDEL et coll. (1955), STORER (1959) (30 - 68 - 95). La littérature sur l'emploi des émulsions lipidiques a été abondamment pourvue par FREEMAN (1958), WRETTLIND (1955) et KAUSTE (1958) (30 - 55 - 101).

La réussite dans la production d'une émulsion non toxique et bien tolérée par l'organisme permet actuellement d'utiliser les émulsions pour un autre problème que l'alimentation parentérale, celui du métabolisme des lipides (19 - 62).

Sur le conseil de notre Maître, M. le Professeur WOLFF, nous nous proposons de reprendre l'étude de l'épuration lipidique du plasma chez des sujets normaux et pathologiques (100).

En provoquant une hyperlipémie par injection intra-veineuse d'une émulsion lipidique, nous éliminons en effet le facteur intestinal, qui peut être la cause d'une malabsorption des graisses et, par suite, d'erreurs dans l'interprétation des résultats de l'étude de leur épuration plasmatique.

Toutefois, avant de disposer d'émulsions lipidiques injectables, l'hyperlipémie provoquée post-prandiale a permis des recherches intéressantes sur la physiologie des graisses et aussi sur leur épuration plasmatique.

Nous rapporterons quelques-unes de ces études avant d'aborder la question de l'hyperlipémie provoquée par voie endo-veineuse et de la clearance plasmatique des chylomicrons.

Physiologie

La Physiologie et la Biochimie des lipides sont actuellement en plein essor. Sans vouloir même esquisser un tableau général du métabolisme des lipides, nous rappellerons quelques travaux qui représentent des étapes importantes dans leur connaissance.

Ce terme de « lipide » est appliqué à des corps de composition chimique bien différente: graisses neutres ou triglycérides, acides gras libres, phosphatides, cérébrosides, stéroïdes. Certaines vitamines, A, D, E, K dites vitamines liposolubles, suivent le destin des lipides au moins dans leur phase intestinale et sanguine, et peuvent servir à suivre leur évolution.

La majeure partie des graisses alimentaires est représentée par des triglycérides d'origine animale ou végétale.

Le triglycéride est constitué par la condensation d'une molécule de glycérol et de trois acides gras, ce qui s'accompagne de la perte de 3 molécules d'eau.

Le métabolisme du glycérol rejoint celui des glucides. Il n'en sera pas question dans ce travail.

Quant aux acides gras, on connaît bien leur métabolisme; leur dégradation se fait par unités de deux carbones (KNOOP, 1905) (59). Nous renvoyons le lecteur à l'exposé de HELE (1958) (45) sur la synthèse des acides gras, ainsi qu'aux traités plus généraux, tels ceux de DEUEL et FRAZER (16 - 23).

Avant d'étudier l'épuration plasmatique des lipides et les facteurs de leur épuration, nous rappellerons brièvement le mécanisme physiologique de leur absorption intestinale.

MECANISME D'ABSORPTION DES GRAISSES

Les facteurs de l'absorption.

L'absorption des graisses exige la présence de suc pancréatique et de sels biliaires. En leur absence, il se produit un trouble de leur absorption.

MODE D'ACTION DE LA LIPASE PANCRÉATIQUE

La lipase pancréatique exerce son action au niveau des fonctions alcools primaires du glycérol donnant des mono et des di-glycérides, relativement peu de glycérol, tant in vivo qu'in vitro. L'hydrolyse très poussée s'exerce sur 97 % des acides gras (10 - 25). Notons que d'autres lipases ont la même action, telle la lipoprotéine-lipase appelée également clearing factor (14).

MODE D'ACTION DES SELS BILIAIRES

Les sels biliaires sont des activateurs de la lipase ; d'autre part, avec les produits de la lipolyse partielle (acides gras et glycérides), ils constituent un système émulsionnant. En effet, la condition nécessaire à l'absorption est la production d'une émulsion en particules inférieures à $0,5 \mu$ (24).

Processus de l'absorption intestinale.

BAKER découvre des microvillosités qui sont colorées par le noir soudan lors de l'absorption de graisses, de beurre,

mais non colorées lors de l'absorption d'un matériel non lipidique. Le microscope électronique montre une structure en doigts de gant de ces microvillosités (2 - 39).

Voie d'absorption.

Celle-ci varie suivant la longueur de la chaîne carbonée de l'acide gras. Les acides gras à chaîne longue empruntent la voie des chylifères tandis que ceux à chaîne courte se retrouvent dans la veine porte.

La vitesse d'absorption des graisses est augmentée par certains facteurs tels la lécithine, le glycérophosphate, la choline.

On a prétendu que le cortex surrénalien jouait un rôle dans l'absorption des graisses. Une double surrénalectomie chez le rat cause en effet une baisse de l'absorption, la thérapie saline restaure l'absorption à un taux presque normal (4 - 6 - 93). L'effet de la double surrénalectomie semble essentiellement secondaire au trouble de l'équilibre hydro-électrolytique.

Les graisses préalablement émulsionnées traversent la muqueuse intestinale grâce à l'existence d'un potentiel de membrane lié à une répartition sélective de petits ions de part et d'autre de cette membrane.

Les problèmes posés par l'absorption des graisses et les défauts d'absorption sont nombreux et ont été bien étudiés par FRAZER (22).

La Lipémie.

Après l'absorption intestinale, les graisses sont conduites par la voie des chylifères à la citerne de Pecquet, puis par le canal thoracique, sont déversées dans le courant sanguin au niveau de la veine sous-clavière. L'apparition des graisses (en majeure partie des tri-glycérides) dans le système circulatoire provoque une hyperlipémie physiologique.

L'émulsion des graisses est nécessaire pour l'absorption et conduit à la présence dans la circulation de particules qui ont un diamètre de l'ordre de $350 \text{ \AA}$ à $0,5 \mu$, quelquefois plus : ce sont des chylomicrons.

MECANISME D'EPURATION DES CHYLOMICRONS

Généralités.

Avant d'entreprendre l'étude succincte de la physiologie des chylomicrons qui prennent naissance au cours de la digestion des graisses, nous voudrions insister sur le fait que déjà chez le sujet à jeun, dont le sérum est parfaitement limpide, l'analyse chimique décèle la présence d'une quantité faible de lipides. Ces lipides sont principalement des phospholipides, du cholestérol libre et estérifié, des glycérides, des acides gras libres. Mais, fait important, la limpidité du sérum montre que tous ces constituants sont hydrosolubles, alors qu'on considère habituellement ces derniers comme rigoureusement insolubles dans l'eau. En fait, l'expérience a montré que ces derniers existaient dans le sérum en combinaison avec des alpha et des bêta globulines pour former des alpha et bêta lipoprotéines, lesquelles sont solubles dans des solutions aqueuses.

Mais la majeure partie des lipides d'un sérum lipémique post-prandial existe sous forme de chylomicrons qui forment une émulsion conférant au sérum lipémique son opalescence.

Constitution.

L'étude de la structure des chylomicrons a montré qu'ils sont constitués d'un noyau de Triglycérides, représentant 80 à 95 % de leur masse, recouvert d'un film de phospho-

lipides et de protéines. Les phospholipides sont surtout des phosphatidylcholines et les protéines des bêta globulines.

Méthode de mesure.

Les chylomicrons, de même que les émulsions de graisses injectables, donnent naissance à une opalescence du plasma. L'expérience ayant montré qu'il existe une relation définie entre la richesse d'un plasma en lipides et son degré d'opalescence mesuré par la densité optique, il a paru logique d'utiliser la densité optique comme un moyen aisé de mesure de la concentration en lipides du plasma.

Cette technique présente un écueil lorsqu'on compare des sérums contenant des chylomicrons élaborés par l'organisme. Comme ces derniers sont de dimensions souvent inégales, les résultats des dosages des lipides peuvent être faussés (43).

Il n'en est pas de même lorsqu'on mesure la densité optique d'un plasma troublé par injection d'une émulsion de lipides. Celle-ci étant homogène et les particules ayant toujours la même dimension (ce qui d'ailleurs est à l'origine de leur stabilité), l'opalescence des sérums est toujours due à des particules de même dimension pour lesquelles la relation avec la densité optique garde toute sa valeur. La masse des lipides, dissoute dans le sérum sous forme de lipoprotéines, est infime par rapport aux chylomicrons, et le dosage des lipides par la mesure de la densité optique ne s'en trouve pas affecté.

Destin des chylomicrons.

L'existence des chylomicrons est connue depuis 80 ans, mais le mécanisme de leur épuration n'est pas entièrement élucidé. Cependant, il semble que le foie, la rate, le système réticulo-endothélial et enfin la lipoprotéine lipase puissent jouer un rôle dans cette épuration.

En effet, l'étude de la cinétique de l'épuration lipidique du plasma peut, à elle seule, fournir des renseignements précieux sur la phase sanguine du métabolisme des lipides

en physiologie et en pathologie. Les études de la clearance des graisses ont été faites chez l'Homme et chez l'animal. La cinétique de cette clearance a été étudiée après administration orale ou intra-veineuse de lipides. Nous allons en exposer brièvement les résultats essentiels avant de présenter notre travail expérimental.

LA DEMI-VIE DES CHYLOMICRONS

La demi-vie des chylomicrons est l'espace de temps (Δt) nécessaire pour que 50 % d'une quantité donnée de chylomicrons injectés au temps initial ($t = 0$) ait disparu de la circulation sanguine. Celle-ci a été calculée par l'utilisation de particules marquées. L'animal (par exemple un rat) reçoit un ml d'huile d'olive au moyen d'une sonde gastrique dans laquelle on a dissout 30 micro-curie de glycéryl tri (palmitate -1- ^{14}C). On pratique alors une fistule du canal thoracique qui permet de collecter du chyle marqué.

FRENCH et MORRIS (1958) (31) ont injecté à des rats du chyle ainsi marqué. Pour 1 ml de chyle contenant 47,5 mg de graisse, la demi-vie de ces particules injectées par voie intra-veineuse est de 11,3 minutes. HAVEL et FREDRIKSON avaient fait auparavant une même étude sur la cinétique d'épuration des graisses chez le chien. Ils avaient donné, pour valeur de la demi-vie de graisse injectée par voie intra-veineuse, des chiffres à peu près semblables (44).

Cette rapide disparition des graisses pose le problème de leur destin dans l'organisme, et celui de leurs mécanismes d'épuration.

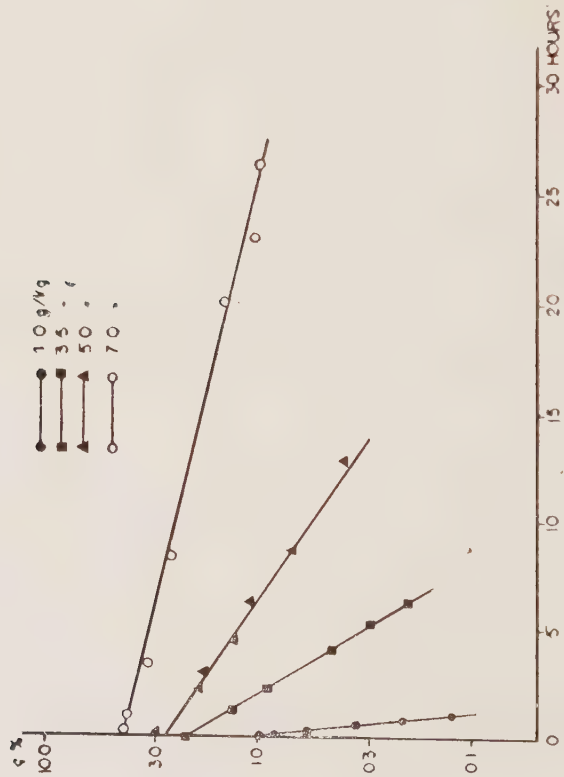
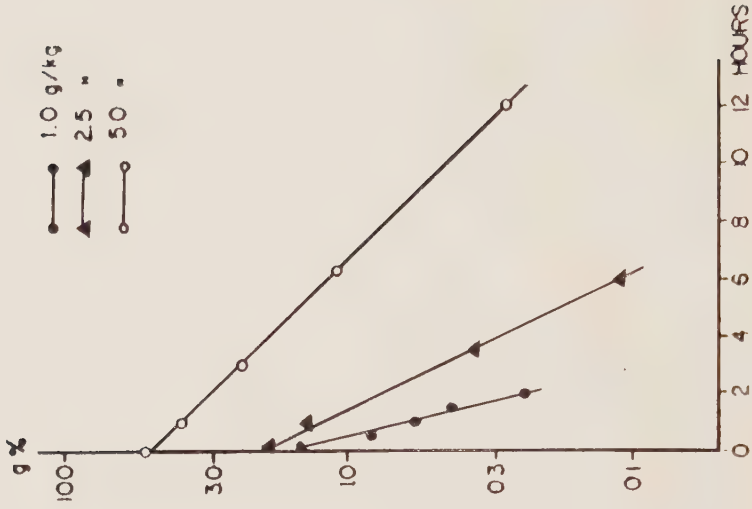
En effet, les chylomicrons peuvent :

ou bien quitter la circulation sans modification de leur structure,

ou bien être transformés en une forme plus diffusible.

EPURATION DES CHYLOMICRONS EN PARTICULES INTACTES

En effet, pour expliquer la présense dans le foie d'une grande proportion de graisses qui quitte si rapidement la



Epuration lipidique (Edgren)

Epuration d'une émulsion lipidique injectée dans la circulation sanguine du chien à des doses différentes. Toutes les doses de lipide supérieures à 1 g/kg ont été injectées par perfusion, tandis que celles égales à 1 g/kg l'étaient à une seule injection à la seringue.

circulation, il fallait supposer leur fuite à travers les membranes capillaires (32 - 33). Bien qu'on ait montré que la fuite des chylomicrons se fasse en particules intactes et que la concentration en chylomicrons de la lymphe hépatique soit directement proportionnelle à celle du sang, la taille des chylomicrons cependant ne permet pas le passage au travers des pores des capillaires. Le mécanisme exact de cette fuite des chylomicrons vers la lymphe hépatique ne semble pas connu (70).

La disparition du courant sanguin des chylomicrons injectés par voie intra-veineuse suit une loi de décroissance exponentielle. Nous avons vu plus haut que la concentration en graisses dans le sang (la valeur de la lipémie) peut être donnée par la mesure de la densité optique du plasma ou du sérum.

Si D_0 représente la densité optique à l'instant initial, la densité optique à l'instant t est donné par l'équation suivante: $D_t = D_0 e^{-Kt}$.

D = densité optique

t = temps

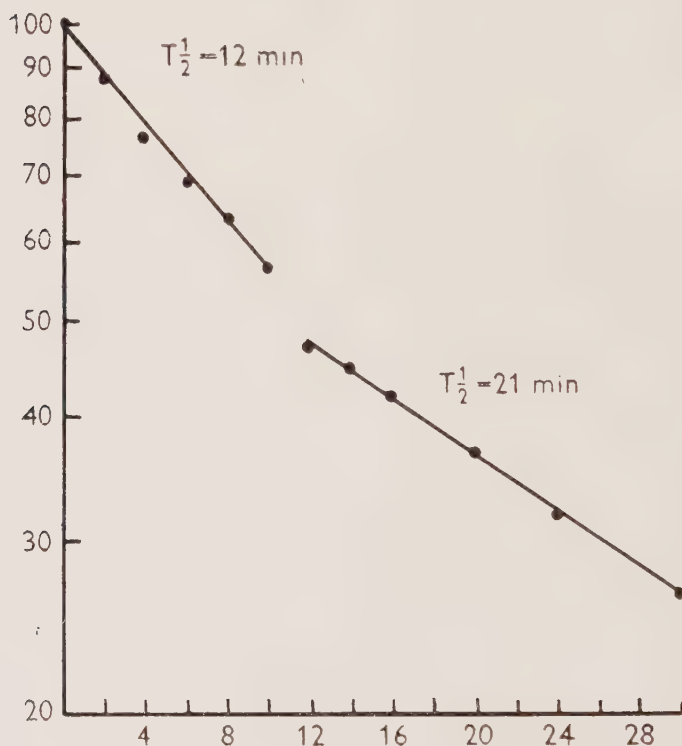
e = base du logarithme népérien

K = coefficient d'épuration

Cette allure exponentielle de la courbe représentative des densités optiques est donnée aussi bien lors d'injection de lipides chez le rat que chez le chien. De plus, si la quantité de graisses injectées augmente, la forme exponentielle de la courbe est toujours retrouvée, seule la pente varie, c'est-à-dire la valeur du coefficient d'épuration K . La vitesse d'épuration est inversement proportionnelle à la quantité injectée (18 - 31 - 19) (page 26, d'après EDGREN).

Parce que la disparition des chylomicrons et celle de particules colloïdales injectées par voie intra-veineuse obéit à une loi de décroissance dite exponentielle, il a paru logique de penser qu'il existe un même mécanisme d'épuration: le système réticulo-endothélial (34). Une propriété bien connue du système réticulo-endothélial est la saturation. En

effet, une seconde injection de particules colloïdales à un animal avant que ce dernier n'ait épuré toutes les particules de la première injection, cette seconde injection change de vitesse d'épuration ; autrement dit, l'animal garde plus long-



Modification de l'épuration plasmatique du chyle.

Après une première injection de 57,5 mg de graisse (chylomicrons marqués au C_{14} , une seconde injection de 48,6 mg de graisse est effectuée dix minutes après la première injection.

temps dans sa circulation des particules colloïdales qui ne peuvent plus être stockées par les cellules du système réticulo-endothélial.

Or, on a montré qu'il existe aussi une saturation du système d'épuration vis-à-vis d'une quantité de graisses injectées.

tées par voie intra-veineuse (18 - 31). Il se produit le même phénomène, à savoir un retard à l'épuration des lipides de seconde injection. Le temps de demi-vie de chylomicrons marqués passe ainsi de 12 minutes à 21 minutes. Le graphique que nous empruntons à FRENCH et MORRIS est suffisamment démonstratif par lui-même (voir page 28).

Après leur injection dans la circulation, on peut rechercher la répartition des graisses dans les différents organes. Leur présence dans ces organes témoigne du rôle que ces organes peuvent jouer dans le mécanisme de leur épuration. Nous rapportons dans le tableau A ci-dessous les résultats d'une telle analyse faite par FRENCH et MORRIS (32).

Tableau A : Répartition des graisses au niveau des tissus 15, 30, 120 minutes après l'injection de 1 ml de chyle marqué par du C14 injecté par voie intra-veineuse. Nous donnons le pourcentage de la quantité de radioactivité trouvé au niveau des organes ou de 1 g de tissus graisseux. Les résultats de la moyenne et de l'erreur standard sont donnés pour un groupe de trois rats.

Tissus	Temps après l'injection en minutes		
	15	30	120
—	—	—	—
Sang	46,2 ± 7,94	3,7 ± 1,12	0,5 ± 0,26
Foie	20,7 ± 1,09	25,3 ± 0,05	17,3 ± 0,45
Rate	3,0 ± 0,90	1,6 ± 0,91	0,9 ± 0,06
Poumon	1,2 ± 0,26	1,1 ± 0,30	0,8 ± 0,26
Rein	1,6 ± 0,04	1,3 ± 0,20	1,4 ± 0,26
Tissus graisseux	0,9 ± 0,14	1,0 ± 0,36	0,9 ± 0,20

La lecture du tableau A montre de façon significative le rôle fondamental du foie. Ce rôle peut être joué soit par les cellules parenchymateuses, soit par les cellules de KUPFFER; ces dernières font partie du système réticulo-endothélial. Depuis longtemps, on pensait qu'elles participaient au métabolisme des graisses (GILBERT et JAMIER, 1908; JAFFE et BERMAN, 1928) (37 - 52).

L'étude de la répartition des graisses au niveau des tissus a montré à MURRAY et FREEMAN (73) que le chyle et une émulsion artificielle de graisses sont épurés par un mécanisme différent. En effet, dix minutes après une injection intra-veineuse de chyle, ces auteurs retrouvent les graisses principalement dans les cellules parenchymateuses du foie, alors qu'après une injection d'une émulsion artificielle de lipides, les graisses sont retrouvées au niveau des poumons et de la zone marginale de la pulpe rouge de la rate. Dans ce dernier organe, la concentration en graisse résulte d'un phénomène purement mécanique dû à l'agglutination, la coalescence des particules. Cette agglutination ne se produirait pas lors d'injection de chyle. D'autre part, le poumon ne semble pas avoir une place importante dans le métabolisme des graisses comme le pensaient ROGER et BINET (82).

ÉPURATION DES CHYLOMICRONS APRÈS DÉGRADATION

La découverte de HAHN en 1943 (41) suscita de grands espoirs. En effet, on a cru alors que la lipoprotéine-lipase était la clef de l'épuration lipidique du plasma. Cet auteur observa que l'injection d'héparine à un animal en état de lipémie digestive provoquait une clarification presque immédiate du sérum opalescent. Cette observation a donné naissance à toute une série d'études centrées sur l'héparine et l'enzyme clarifiant, la lipoprotéine-lipase qui est libérée dans la circulation à la suite de l'injection d'héparine. En raison de l'importance de la clarification post-héparine

autant au point de vue physiologique que thérapeutique, il nous paraît utile d'apporter quelques précisions sur l'action de l'héparine (42 - 60).

L'héparine provoque l'apparition d'un enzyme, la lipoprotéine-lipase qui hydrolyse les graisses neutres avec libération d'acide gras et de glycérol. En période post-prandiale, l'injection d'héparine a pour effet la solubilisation des chylomicrons. Cette activité clarifiante de l'héparine peut être suivie *in vivo* comme *in vitro*, cette dernière a permis une méthode de dosage de cet enzyme (96).

D'autre part, l'injection d'héparine à des sujets hyperlipémiques est suivie d'une modification du lipidogramme:

En plus de la baisse de l'aire de représentation alpha et bêta lipoprotéine, on constate les modifications suivantes dans la mobilité électrophorétique de ces lipoprotéines.

Les alpha lipoprotéines migrent en avant de la sérum-albumine.

Les bêta lipoprotéines se déplacent en avant des alpha-2 globulines.

Au contraire, l'injection d'héparine chez le sujet normal à jeun ne modifie presque pas le lipidogramme, l'injection après un repas le modifiant très légèrement.

Cette augmentation de mobilité électrophorétique des lipoprotéines est la conséquence de la libération des acides gras qui, après l'hydrolyse enzymatique, viennent se fixer à certains types de protéines (38 - 46).

En période post-prandiale, nous pouvons émettre les hypothèses suivantes, ou bien il n'y a pas de production de substance à activité lipolytique, ou bien la production par minute d'une telle substance est, elle, insuffisante (61).

L'héparine augmente donc la vitesse d'épuration des chylomicrons (40); les inhibiteurs de l'héparine ont un effet inverse (32 - 94). Cependant, en présence de Protamine ou de Triton WR 1 339 en quantité suffisante pour inhiber l'hydrolyse induite par l'héparine, les graisses quittent encore la circulation (32 - 79). Le ralentissement de la vitesse d'épuration en présence d'inhibiteur de l'héparine peut être, en effet, non seulement dû à l'inhibition de l'hy-

drolyse intra-vasculaire, mais aussi au changement de propriété de surface des chylomicrons, ce qui oriente leur épuration vers une autre voie, celle du système réticulo-endothélial.

Cette propriété de clarification appartient à d'autres substances que l'héparine, il en existe tout un groupe capable de libérer le « Clearing-Factor », ce sont les substances dites « héparinoïdes » (197).

D'autre part, EDGREN (17) a montré l'activité clarifiante d'un plasma après l'injection de phosphatides non saturés de graines de soja. Cette activité n'est pas retrouvée après l'injection de phosphatides saturés. Il est logique, dans ce cas, de penser que la double liaison de la molécule de phosphatide joue un rôle dans la production de l'activité clarifiante. De plus, l'injection de protamine prévient la libération de l'activité clarifiante induite par l'injection de phosphatides non saturés.

Cette activité serait de même nature que celle du facteur clarifiant. Récemment, KESSLER (56) a montré que la perfusion d'une quantité très importante de Lipomul (dont nous donnons la composition page 48) à des chiens libérait dans la circulation sanguine de ces derniers un enzyme « post-Lipomul-lipase » qu'il a partiellement purifié. Cet enzyme a les mêmes propriétés clarifiantes in vitro que l'héparine. Le taux élevé de triglycérides (le taux atteint après la perfusion est de 65,9 mEq par litre, contre 1,44 mEq avant la perfusion) ce taux donc, serait responsable de la libération de l'enzyme. Ce fait est en accord avec des travaux antérieurs: (11 - 29 - 81). Néanmoins, cette activité lipolytique ne joue que sur une très faible fraction des triglycérides injectés. De plus, on pourrait objecter que la libération de l'enzyme post-Lipomul-lipase, est due à la fraction phospholipidique de la solution de Lipomul (17 - 65). Mais EDGREN démontre une activité « clearing factor » lorsqu'il administre à des chiens une émulsion de lipides sans phosphatide, stabilisée par du pluronic.

Cette activité de clarification n'est pas retrouvée par l'injection de pluronic seul. Nous avons donc la preuve que

les triglycérides « per se » peuvent libérer le « clearing factor » (15 - 20 - 21). La libération de cet enzyme est sans doute responsable du changement de mobilité électrophorétique des lipoprotéines du sérum qui se produit après l'injection d'une émulsion de lipides et qui est comparable au changement de cette mobilité électrophorétique obtenue chez les sujets hyperlipémiques après injection d'héparine (47 - 56).

S'il est exact que par injection d'émulsion de lipides dans la circulation sanguine on provoque l'apparition d'une petite quantité de lipoprotéine-lipase, il ne reste pas moins vrai que l'épuration physiologique des chylomicrons post-prandiaux ne s'accompagne que dans de rares cas de l'apparition de cet enzyme. Ainsi, JEFFRIES et collaborateurs (53), ont rapporté l'activité lipolytique in vitro d'un plasma lipémique (post-prandial) d'une lignée de rats. HAVEL et FREDRICKSON n'ont jamais pu obtenir une telle activité clarifiante en utilisant d'autres lignées de rats (44).

Enfin, si la lipoprotéine-lipase a un rôle dans le métabolisme lipidique lors de l'épuration plasmatique des lipides, il semble que ce rôle se joue essentiellement au niveau tissulaire (49 - 80 - 81).

Les épreuves d'hyperlipémie provoquée

Généralités.

La fréquence croissante des affections athéromateuses frappant les artères coronaires et les gros troncs artériels, leur corrélation avec le métabolisme des lipides et, d'autre part, le désir d'une connaissance approfondie du syndrome d'hyperlipémie essentielle, orientèrent les recherches vers l'étude de l'épuration plasmatique.

En effet, les divers aspects de la lipémie à jeun mis en évidence chez les sujets atteints d'angine de poitrine (lipides totaux, cholestérol, test de flocculation, électrophorèse, action de l'héparine) suggèrent l'intervention de troubles métaboliques différents, certaines hyperlipémies évoquent une atteinte des premières étapes du métabolisme des lipides alimentaires: absorption intestinale, transport sanguin, clearance hépatique. Tous ces problèmes ne peuvent être résolus par l'analyse chimique et électrophorétique de la lipémie, aussi peut-on avoir recours actuellement à l'épreuve d'hyperlipémie provoquée.

Avant d'envisager les épreuves d'hyperlipémie provoquée par absorption d'un repas riche en lipides, nous allons énumérer quelques variables qui peuvent modifier les résultats des épreuves de surcharge en général.

- la quantité de matériel administré,
- la position de l'épreuve dans le nycthémère,
- l'activité du sujet au cours de la période du test,

l'état nutritionnel antérieur,
le jeûne ou l'alimentation éventuelle avant et pendant l'épreuve,
la motilité gastrique (pour les épreuves orales et intestinales).

Le résultat est, en plus, fonction
du transport,
du catabolisme,
du stockage,
de la mobilisation des réserves,
de l'excrétion de la substance étudiée.

HYPERLIPEMIE ALIMENTAIRE

Les substrats.

Deux groupes de graisses ont été utilisés, les graisses naturelles et les graisses marquées.

LES GRAISSES NATURELLES

Les premières courbes d'hyperlipémie par l'utilisation de graisses naturelles permettaient de faire un bilan de l'absorption intestinale et de poser surtout un diagnostic éventuel de déficit de l'absorption (12 - 64). BRULE et LEMIERRE utilisent ce test dès 1910 en comptant des chylomicrons (hémococonies) et en dosant les graisses.

Puis se furent les travaux de FRAZER qui donnèrent à l'étude de l'hyperlipémie provoquée un nouvel essor (26 - 27 - 28). MORETON, OSMON et GARDNER remplacent le comptage des chylomicrons par une mesure de l'effet Tyndall ou de la densité optique du sérum (36 - 69 - 76). FROEHLICH et RILLET utilisent le dosage chimique (35 - 78). Un test de surcharge particulier constitue pour nombre d'auteurs une des techniques les plus sûres: il s'agit de l'hypervitaminémie A provoquée (7 - 51). Cette dernière technique a été proposée par BEAUMONT et collaborateurs. La vitamine A est caractérisée en effet par une absence de toxicité et son dosage facile. En raison de sa liposolu-

bilité, elle est absorbée en même temps que les graisses, et la traversée dans le sang de ces deux groupes de corps est identique.

Toutes ces méthodes avaient surtout comme but l'absorption intestinale qui peut être enfin étudiée par une méthode de bilan: le dosage des lipides ingérés et excrétés permettant le calcul du taux d'absorption. Cette méthode, depuis longtemps standardisée par SCHMIDT (85), a gagné en simplicité avec les techniques de marquage.

LES GRAISSES MARQUÉES

Celles-ci sont, en effet, le 2^e groupe de substances lipidiques utilisées dans l'étude de l'absorption des graisses.

La méthode de HÜBL, publiée en 1884 est le premier travail qui donne aux médecins la possibilité d'administrer l'iode sous forme de graisses iodées.

A la suite des travaux de SICARD, FABRE et FORESTIER, TRÉMOLIÈRES et CHÉRAMY proposent en 1932, l'utilisation de lipodol per os à titre de test (89 - 92).

Une nouvelle ère s'ouvrait avec la publication de SCHOENHEIMER et RITTENBERG sur l'étude du métabolisme intermédiaire à l'aide de deutérium (86). Actuellement, il s'offre aux chercheurs toute une gamme de composés biologiques marqués avec diverses molécules radioactives ^{131}I , ^{14}C , ^3H .

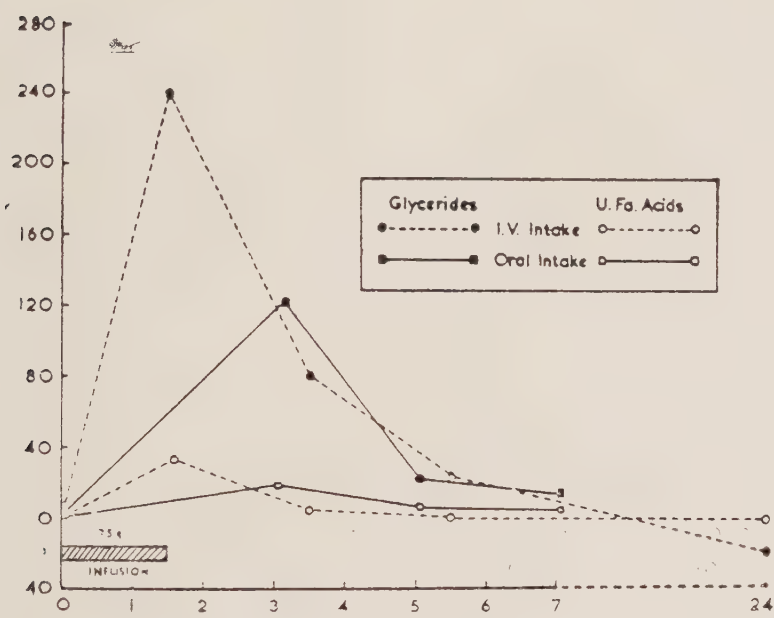
Mais en raison de leur longue durée de vie il faut exclure, chez l'Homme du moins, des dérivés marqués par ^{14}C ^3H . Seule l'utilisation d'iode 131 dont la durée de vie est courte peut être envisagée. C'est ainsi que le test de résorption de la trioléine et de l'acide oléique marqués à l'iode 131 est utilisé afin de porter un diagnostic différentiel entre insuffisance pancréatique et insuffisance d'absorption intestinale (57).

Les résultats donnés par le sujet normal.

Si un sujet prend un repas riche en graisses, il s'en suit une augmentation du taux plasmatique des lipides. Le taux

des triglycérides s'élève à un maximum environ trois heures et demie après l'absorption. Cette augmentation est suivie par une élévation du taux du cholestérol des phospholipides et des acides gras libres.

Nous empruntons à KINGSBURY et collaborateurs (58) les résultats d'une telle épreuve d'hyperlipémie alimentaire. Les résultats du tableau B ci-dessous pourront être con-



Courbe d'épuration lipidique obtenue par Kingsbury.

Administration de 75 gr d'huile de coton. Hyperlipémie alimentaire et parentérale (Oral intake, I.V. intake).

frontés à ceux du tableau D (épreuve d'hyperlipémie par voie intra-veineuse), et au graphique ci-dessus des courbes d'épuration.

Tableau B: Effet de l'administration par voie orale de 75 g d'huile de graine de coton sur le taux de lipides plas-

matiques. (Le taux des lipides est exprimé en mg pour 100 ml de plasma.)

Temps	Triglycérides	Acide gras libre	Phospholipide
—	—	—	—
3 heures après repas	124	15	13
5 heures après repas	26	5	18
7 heures après repas	11	3	10

La lecture de ce tableau B montre qu'après un maximum, le taux des triglycérides revient à la normale 7 heures après l'absorption. Pour des épreuves d'hyperlipémie identiques, reproduites dans les mêmes conditions, les résultats obtenus chez les sujets normaux permettent de définir les limites de la normale et, par conséquent, l'interprétation des résultats en pathologie.

Les résultats en pathologie.

Les auteurs se sont intéressés d'une part à la valeur maximale du taux des triglycérides atteint après l'absorption d'un repas de graisses et, d'autre part, au temps au bout duquel ce taux revient à la valeur normale.

Ainsi, SCHWARTZ et coll. (88) trouvent une augmentation significative de la lipémie 3 à 5 heures après un repas riche en graisses chez des sujets ayant fait un infarctus du myocarde (lipémie comparée à celle de témoins).

BECKER et coll. (8) trouvent un taux de chylomicrons supérieur à la normale 24 heures après un repas de graisses chez 30 sujets dont l'âge moyen est de 76 ans (le groupe de sujets témoins était constitué de 30 sujets dont l'âge moyen était de 18 ans). Ceci semble supposer qu'il y ait une relation entre le retard à l'épuration des chylomicrons et les maladies athéromateuses.

BARRITT (5) a fait une étude semblable et retrouve les mêmes résultats que ces derniers auteurs.

Nous allons rapporter à présent les méthodes et les résultats de trois types d'épreuves d'hyperlipémie alimentaire.

RÉSULTATS D'UNE ÉPREUVE D'ABSORPTION DIGESTIVE DE GRAISSES NATURELLES

Le test d'absorption digestive de KABLER et coll. (54) par mesure de la turbidité du sérum consiste à donner un repas comprenant 0,5 g/kg de poids de beurre, 2 toasts, 100 ml de jus d'orange et une tasse de café noir sans sucre, puis à prélever les échantillons de sang toutes les heures pendant cinq heures. La lecture de la densité optique est faite au spectrophotomètre BECKMANN à 620 m μ . Voici les résultats :

Les sujets qui présentent des troubles de l'absorption ont une densité optique inférieure à celle du groupe témoin.

Les sujets hyperthyroïdiens ou les sujets porteurs de lésions hépatiques étendues présentent une accélération de la disparition des graisses neutres du sérum.

Par contre la diarrhée simple, l'anémie modérée, l'ascite, la défaillance cardiaque, l'hypothyroïdie ne modifient pas les résultats.

L'adjonction d'hydrates de carbones réduit la lipémie post-prandiale.

RÉSULTATS D'UNE ÉPREUVE D'ABSORPTION DIGESTIVE DE GRAISSES MARQUÉES

Après une administration orale d'huile d'olive marquée à l'iode 131, SCHON et DEGENER (87) en ont étudié l'épuration plasmatique. L'épreuve a été faite sur 120 sujets artérioscléreux ou ayant d'autres affections. Nous donnons dans le tableau C ci-dessous les résultats de leur expérience.

Tableau C : les chiffres donnés indiquent le nombre de sujets.

Diagnostic	Nombre total des sujets	Degré d'insuffisance de clarification		Clarification normale
		élevée	faible	
Diabète	30	20	9	1
Artériosclérose	13	10	3	0
Adiposité	6	5	1	0
Néphrite	4	4	0	0
Polyarthrite	5	3	2	0

On peut conclure des résultats donnés dans le tableau C que l'épuration des lipides est surtout retardée dans les cas de diabète et d'artériosclérose.

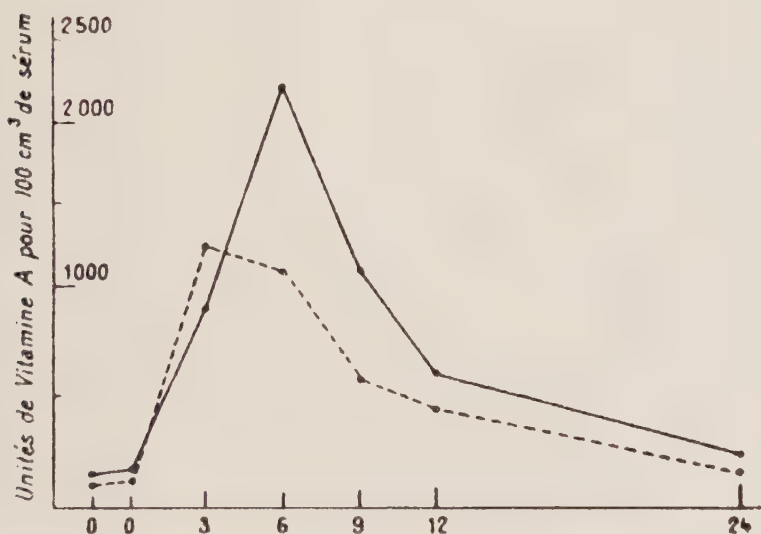
L'utilisation d'iode ^{131}I a permis de même l'étude de l'épuration lipidique de sujets présentant à jeun un plasma lactescent dit « lipémique ». Il en existe plusieurs types que THANNHAUSER et STANLEY (90) ont différenciés par une épreuve de surcharge orale à l'aide de graisses marquées à l'iode ^{131}I . Ils pensaient que l'hyperlipémie à jeun de tels sujets était due au retard d'épuration plasmatique des lipides. Avec l'utilisation de graisses marquées à l'iode ^{131}I , ils ont pu démontrer que :

chez les sujets atteints d'hyperlipémie idiopathique, le taux des lipides après une épreuve de surcharge orale s'élève à un maximum qui dépasse la valeur normale de la flèche d'hyperlipémie et, de plus, leur épuration plasmatique est retardée ;

les sujets porteurs d'une hyperlipémie hypercholestérolémique à xanthomes ont une épreuve d'hyperlipémie alimentaire normale.

RÉSULTATS D'ÉPREUVES D'HYPERVITAMINÉME A PROVOQUÉE

Nous avons cité plus haut, comme substrat d'étude de l'épuration lipidique, une vitamine qui a donné par l'étude de son épuration plasmatique, des renseignements précieux sur le métabolisme des lipides. Il s'agit de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée, proposée par BEAUMONT et coll. (7).

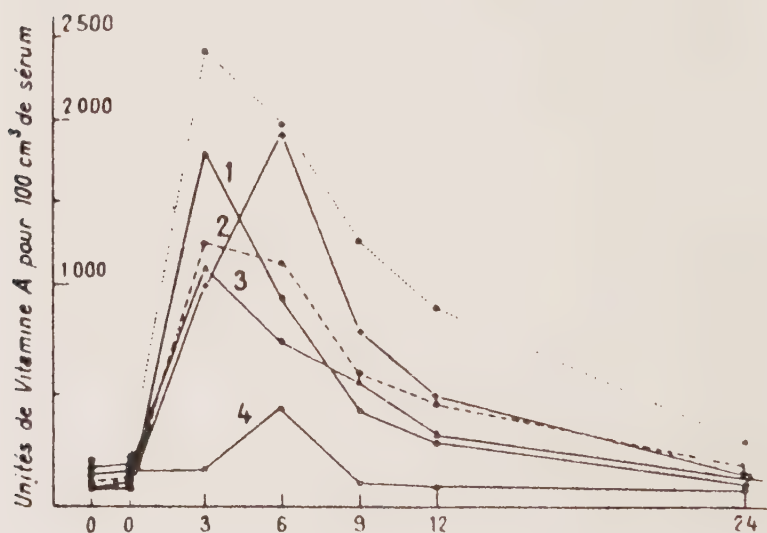


*Heures écoulées après l'absorption de 500 000 unités
de Vitamine A naturelle*

Moyenne des courbes d'hypervitaminémie A pour dix-neuf
témoins (o - - o), trente-neuf athéromateur (o—o).

La vitamine A participe étroitement aux premières étapes du métabolisme des acides gras, elle peut être administrée facilement per os sous une forme standard concentrée et peut être dosée tout aussi facilement par une méthode spécifique et pratique. Après son absorption orale, la vitamine A se comporte comme un véritable témoin ou traceur du métabolisme des graisses neutres.

La technique est la suivante: l'épreuve se déroule en quatre jours, on administre au sujet le premier et le second jour, une ampoule de 100 000 U., le quatrième une ampoule de 500 000 U. Ce quatrième jour, aussitôt après l'adminis-



*Heures écoulées après l'absorption de 500 000 unités
de Vitamine A naturelle*

Courbes d'hypervitaminémie A normales (1, 2 et 3) et aplatie (4) obtenues chez 4 patients atteints d'angine de poitrine et ayant les signes biologiques de la xanthomatose hypercholestérolémique familiale (courbe 1), une lipémie pathologique mais atypique (courbe 2), une lipémie normale (3) et un diabète (4).

o --- o = Moyenne des témoins.

o . . . o = Limite supérieure de la normale.

tration de vitamine A, le sujet absorbe son petit déjeuner qui comprend 15 g de beurre nécessaire à l'absorption intestinale correcte de la vitamine A. La vitamine A est dosée dans le sérum avant l'épreuve puis 3, 6, 9, 12 et 24 heures après son absorption.

LES RÉSULTATS

Lorsqu'on rapporte à une courbe les chiffres moyens donnés par l'épreuve d'hypervitaminémie A, l'origine de la courbe se situe aux environs de 118 Unités pour 100 ml de sérum; après 3 heures, on obtient un clocher qui atteint 1 221 U. et, en 24 heures, la courbe s'est abaissée au niveau initial.

Chez des sujets atteints d'angine de poitrine, la courbe diffère sur quatre points:

- le niveau de départ est plus élevé (143 Unités),
- le clocher est plus tardif (6^e heure),
- le clocher est plus élevé (2 261 Unités),
- le retour au niveau initial un peu plus tardif, n'est pas accompli en 24 heures (221 Unités).

D'autre part, les résultats d'hypervitaminémie A provoquée confrontés aux données chimiques et électrophorétiques ont permis à ces auteurs de distinguer dans les cas d'hyperlipémie quatre types.

- 1^{er} type: augmentation d'une bêta lipoprotéine (riche en cholestérol, insensible à l'héparine);
hypervitaminémie A provoquée normale;
- 2^e type: augmentation de la post ou de la pré bêta lipoprotéine (riche en graisses neutres, très sensible à l'héparine);
hypervitaminémie A augmentée.

Le premier type est réalisé dans la xanthomatose hypercholestérolémique familiale, le second dans l'hyperlipémie idiopathique.

- 3^e type: hypervitaminémie A augmentée dans les hyperlipémies du myxoedème;
- 4^e type: hypervitaminémie A abaissée, réalisée dans le diabète.

Pour faciliter l'interprétation de ces résultats, le lecteur pourra les confronter avec les courbes d'hypervitaminémie A de BEAUMONT que nous reproduisons (voir page 44).

De même que les épreuves d'hyperlipémie, cette épreuve particulière d'hypervitaminémie A provoquée permet de localiser le trouble du métabolisme des lipides aux premières étapes. Mais elle ne permet pas de préciser si ce trouble éventuel porte sur leur absorption intestinale ou leur clearance. Toutefois, comme dans les autres épreuves, la lenteur au retour de la vitaminémie A à la valeur normale peut évoquer une diminution de la clearance, tandis qu'un retard à l'augmentation de la vitaminémie après une épreuve de surcharge, ainsi qu'un clocher augmenté, témoigne pour un trouble de l'absorption.

HYPERLIPEMIE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Les biologistes disposent depuis quelques années, pour les besoins des réanimateurs, d'émulsions de lipides injectables. Ces émulsions permettent, lorsqu'elles sont administrées en injections intra-veineuses, de provoquer une hyperlipémie et de suivre l'évolution de la lipémie dans le temps. Cette étude n'éclaire alors qu'un des facteurs des premières étapes du métabolisme des lipides, leur épuration plasmatique.

Les substrats.

Il en existe actuellement une grande variété. Graisses naturelles, graisses marquées et émulsions lipidiques diverses.

Les chylomicrons. En effet, il paraît logique d'utiliser des chylomicrons pour provoquer une lipémie, par voie intra-veineuse, comparable à celle que produit l'absorption d'un repas de graisses. Nous avons d'ailleurs rapporté plus haut les études faites chez l'animal sur le métabolisme des lipides par l'utilisation des chylomicrons. Chez l'animal, la récolte de chylomicrons n'exige qu'une bonne technique. De plus, ce chyle peut comporter des graisses marquées si on a eu soin d'administrer à l'animal, en même temps que la graisse ordinaire, des graisses comportant des particules radio-actives.

La récolte de lymphes chez l'Homme ne peut être réalisée qu'exceptionnellement. En revanche, il est facile d'obtenir

les chylomicrons à partir d'échantillons de plasma de sujets atteints d'hyperlipémie essentielle. Néanmoins, pour des raisons faciles à comprendre, de tels échantillons ne se prêtent pas à une étude systématique de l'épuration lipidique chez d'autres sujets. D'autre part, il ne faut pas oublier que la dimension particulière des globules gras est variable d'un sujet à l'autre. De plus, la disposition de chylomicrons ne permettrait pas, chez le même sujet, une étude quantitative de l'épuration lipidique. Cependant, nous verrons plus loin que dans de rares cas, on a utilisé des chylomicrons même chez l'Homme pour l'étude de leur épuration plasmatique.

Les graisses marquées: on a également proposé l'emploi de graisses marquées, telle de la trioléine marquée à ^{131}I et, uniquement chez les sujets cancéreux, on a utilisé de la tripalmitite marquée au C^{14} .

LES ÉMULSIONS LIPIDIQUES INJECTABLES

L'étude de l'épuration lipidique est devenue réellement accessible à la clinique avec l'apparition sur le marché d'émulsions stériles et stables de lipides exemptes d'effets secondaires (62 - 71 - 72). Ces émulsions sont constituées de 3 éléments principaux: les lipides, l'eau et le stabilisant.

Comme lipides, plusieurs matières grasses ont été utilisées, on expérimenta différentes huiles: l'huile de blé, l'huile de soja, l'huile de coco, l'huile d'olive, etc...

Nous donnons ci-dessous la composition de deux types d'émulsion de lipides utilisés commercialement.

Le Lipomul, émulsion la plus utilisée aux $^{\ast}\text{U.S.A.}$

15 % d'huile de graines de coton,
4 % de glucose,
1,2 % de phosphatides de graines de soja,
0,3 % de pluronic F 68,
eau Q.S.P.

L'Intralipide-Vitrum est un produit suédois que nous avons utilisé dans notre travail expérimental.

huile de soja purifiée	10 g
lécithine de l'œuf purifiée	1,20 g
glycérol dilué	2,50 g
eau distillée Q.S.P.	100 ml

Ces émulsions sont utilisées actuellement pour l'administration parentérale à raison de 500 à 1 000 ml d'une émulsion à 10 % de graisses en 24 heures. Mais l'expérience a montré que pour une étude de l'épuration lipidique, une dose infiniment moindre peut être utilisée, il suffit que celle-ci laisse apparaître, quelques minutes après l'injection, un plasma opalescent. Une telle opalescence, d'une mesure facile au spectrophotomètre, a disparu après environ une heure. Il devient donc facile, en prélevant plusieurs échantillons dans cet intervalle de temps, de trouver une série de points qui marquent l'épuration progressive des lipides dans le sérum.

Les résultats donnés par le sujet normal.

KINGSBURY et coll. (58) ont comparé l'épreuve d'hyperlipémie par administration de lipides par voie intra-veineuse à l'hyperlipémie alimentaire. Nous avons rapporté plus haut leur résultat quant à l'épreuve d'hyperlipémie alimentaire. Pour étudier la cinétique de l'épuration lipidique après hyperlipémie provoquée par voie parentérale, ces auteurs ont perfusé à 3 sujets normaux une émulsion d'huile à base de graines de coton; ils utilisaient la solution commerciale de « Lipomul ». Ils perfusaient 500 ml de cette dernière solution (la durée de perfusion est de 1 heure et demie). Cette quantité représente 75 g de lipides, soit la même quantité que celle qu'ils avaient donnée par voie orale dans leur épreuve d'hyperlipémie alimentaire.

Nous donnons dans le tableau D suivant les résultats concernant une telle épreuve d'hyperlipémie par voie intra-

veineuse, résultats qui peuvent être confrontés avec ceux du tableau B, page 20 (voir de même page 19).

Tableau D : Effet sur les lipides du plasma de la perfusion de 75 g d'huile de graines de coton. (Le taux des lipides est exprimé en mg pour 100 ml de plasma.) Les chiffres donnés représentent la moyenne des valeurs trouvées pour les 3 sujets.

Temps	Triglycérides	Acide gras libre	Phospholipide
—	—	—	—
2 heures après le début de l'injection	245	32	47
2 heures après la fin de la perfusion	80	7	29
4 heures	21	+ 1	5
24 heures	— 18	— 1	— 8

L'injection d'une quantité de graisses par voie intra-veineuse élève le taux des triglycérides plus rapidement et donne un clocher plus élevé que ne le fait une absorption orale de graisses. Si on étudie la vitesse d'épuration plasmatique des lipides à partir du temps t où la lipémie, obtenue soit par voie orale, soit par voie intra-veineuse, a la même valeur, on constate que l'épuration se fait avec la même vitesse. Les courbes que nous rapportons de ces auteurs sont assez démonstratives par elles-mêmes. Ces auteurs (58) concluent d'ailleurs de leurs études de l'épuration des graisses (soit des chylomicrons post-prandiaux, soit ceux d'une émulsion lipidique artificielle) que l'épuration de ces graisses se fait par le même mécanisme. Le mécanisme physiologique d'épuration de ces deux types de graisses a fait l'objet de nombreux travaux chez l'animal (13 - 73 - 94).

Bien que de telles épreuves d'hyperlipémie provoquée par voie parentérale permettent une étude valable de la cinétique d'épuration lipidique du plasma, elles ne sont en

fait guère applicables pour un grand nombre de sujets; le taux de perfusion et la durée d'étude de la lipémie sont des facteurs dont il faut tenir compte dans une épreuve qui doit être un test simple et rapide d'exploration du métabolisme des lipides.

Analysons, avant de rapporter les résultats de notre travail expérimental, quelques études entreprises sur l'épuration des lipides après leur injection par voie intra-veineuse dans la circulation sanguine, qui ont apporté quelques connaissances dans le métabolisme des lipides en pathologie.

Les résultats en pathologie.

Les modalités de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée dépendent des auteurs. Les substrats sont différents: cholestérol, émulsions lipidiques injectables, triglycérides marqués. Le temps d'injection varie, suivant les auteurs, de quelques secondes à quelques heures, en fonction des quantités de graisses injectées.

Toutes ces recherches ont permis d'avoir une meilleure connaissance des relations qui existent entre certaines maladies et le métabolisme des lipides: artériosclérose, diabète, hyperlipémie idiopathique et essentielle.

L'hyperlipémie provoquée dans les affections athéromateuses et les hyperlipémies:

MASHFORD et NESTEL (67) ont utilisé pour l'étude cinétique de l'épuration plasmatique des lipides, une émulsion d'huile de graines de coton, la solution de Lipomul. Ils ont choisi comme matériel d'étude un groupe de sujets atteints d'affection athéromateuse et un groupe de sujets témoins.

L'administration se fait le matin à jeun. Un volume de 80 ml de la solution de lipides est injecté dans une veine du bras gauche du sujet, la durée d'injection est de 30 mn. Après le départ de l'injection toutes les 10 mn pendant la première heure et toutes les 20 mn, la seconde heure, des échantillons de sang sont prélevés, l'opalescence du plasma est lue à 650 m μ dans un spectrophotomètre.

Si on porte sur des axes en coordonnées cartésiennes, la densité optique en ordonnée et le temps en abscisse, on obtient donc une courbe d'épuration. Celle-ci décrit un clocher à la trentième minute puis retombe à la valeur initiale aux environs de la deuxième heure.

Les auteurs concluent de la confrontation des résultats (ceux des sujets coronariens ou ceux atteints de claudication intermittente comparés aux sujets témoins) qu'il n'y a aucune différence significative entre ces deux groupes de sujets. Ils soulignent toutefois que le clocher d'hyperlipémie est moins élevé chez les sujets coronariens traités quelques mois auparavant par l'héparine.

NESTEL (74) et coll. ont repris l'étude de l'hyperlipémie provoquée dans les affections athéromateuses en utilisant cette fois un autre substrat : des chylomicrons. Les recherches sur le métabolisme des lipides en utilisant l'épreuve d'hyperlipémie provoquée pour étudier la clearance lipidique avaient été, en somme, négative. Ils pensaient qu'une émulsion lipidique (Lipomul) était épurée dans l'organisme, surtout par le système réticulo-endothélial, de sorte que par cette voie leur métabolisme pourrait être différent de celui des chylomicrons.

Comme la préparation de chylomicrons naturels n'est pas courante, nous donnons brièvement leur mode de préparation. Deux méthodes peuvent être utilisées.

1^{re} Méthode :

La récolte de chylomicrons se fait de la façon suivante : Ces auteurs ont placé une canule dans le canal thoracique d'un sujet atteint d'un carcinome métastatique du poumon.

Le patient prend un repas contenant 60 g de graisses dans lesquelles on a soin de mélanger une émulsion de tripalmitate I - C¹⁴ dont la radioactivité est de 600 microcuries.

Le chyle est alors collecté pendant une période de 12 heures. Puis, les chylomicrons sont séparés par l'ultracentrifugation. La couche surnageante de graisses est reprise, lavée dans une solution saline, recentrifugée et

remise en solution. Les chylomicrons ainsi préparés peuvent être conservés à 4° pendant au moins 2 semaines.

L'épreuve proprement dite consiste, après un jeûne d'environ 12 heures (une nuit), à injecter par voie intra-veineuse les chylomicrons. La dose injectée est fonction du poids des sujets. Huit sujets ayant fait un infarctus du myocarde et 8 sujets témoins ont reçu environ 20 ml d'une solution de chylomicrons contenant 0,82 g de graisses et une radioactivité en C^{14} de 9,3 mc. La durée d'injection est brève: vingt secondes.

Des mesures d'opacimétrie sont effectuées au spectrophotomètre à 650 m μ sur le plasma puis, après ultra-centrifugation, les chylomicrons de chaque échantillon sont prélevés pour être soumis à une mesure de radioactivité au compteur à scintillation.

2° Méthode :

Ce deuxième mode d'obtention de chylomicrons a été utilisé pour 6 sujets atteints d'affection myocardique et 6 sujets contrôles. L'âge moyen des 2 groupes est respectivement de 62 à 60 ans. La plupart des sujets contrôles était atteint d'affection maligne.

Après avoir donné à chacun des sujets un repas de 100 g de graisses, contenant de la tripalmitine C^{14} d'une radioactivité de 100 micro-curies, on prélève en période du clocher lipémique, c'est-à-dire environ dans les trois heures et demie qui suivent, 500 ml de sang. Les chylomicrons de ces différents échantillons sont préparés comme précédemment. L'originalité de cette seconde méthode est de disposer de chylomicrons marqués propres à chacun des sujets. En injectant dans un premier temps ses propres chylomicrons, dans un second temps (deux heures plus tard lorsque les chylomicrons de première injection ont été épurés) les chylomicrons d'un autre sujet, on peut voir alors, si la cinétique de l'épuration varie en fonction de l'origine des chylomicrons. Les sujets atteints d'affection myocardique comme les sujets témoins ont reçu ainsi 2 doses consécutives de chylomicrons.

Les résultats de ce travail sont les suivants:

La vitesse d'épuration des chylomicrons standards (1^{re} expérience) est identique pour les 2 groupes de sujets, ceux atteints d'ischémie cardiaque et sujets témoins. L'épuration se fait suivant une loi exponentielle, du moins dans les 10 premières minutes (voir page 55, fig. 1).

La courbe représentant l'épuration des chylomicrons par la valeur de leur densité optique est de même nature que celle donnée en fonction de la radioactivité des différents échantillons (voir page 55, fig. 2). De plus, cette représentation en densité optique est identique dans les deux groupes de sujets. De même l'étude faite en utilisant des chylomicrons préparés suivant la deuxième méthode est négative (voir page 55, fig. 3).

NESTEL et coll. ont utilisé les chylomicrons préparés dans leur première méthode pour l'étude de l'épuration lipidique de 2 sujets hyperlipémiques (voir page 55, fig. 4). Le problème à résoudre est le suivant:

Le taux élevé en triglycérides modifie-t-il la clearance des lipides? Chez le 1^{er} sujet (45 ans): la découverte d'un plasma lipémique remonte à un an avant l'épreuve. Ce sujet avait suivi depuis un régime pauvre en graisses animales et, au moment de l'épreuve, le bilan biologique révélait:

540 mg pour 100 ml triglycérides
390 mg pour 100 ml cholestérol

Le 2^e sujet (33 ans): suivi depuis 13 ans pour douleurs abdominales, hépatomégalie et forte lipémie plasmatique.

2485 mg pour 100 ml triglycérides
600 mg pour 100 ml cholestérol

L'étude cinétique de l'épuration lipidique suivant la première méthode a conduit aux résultats ci-dessous:

L'épuration est ralentie par rapport à celle des sujets témoins, la vitesse d'épuration la plus basse étant trouvée chez le sujet ayant le taux le plus élevé en triglycérides.

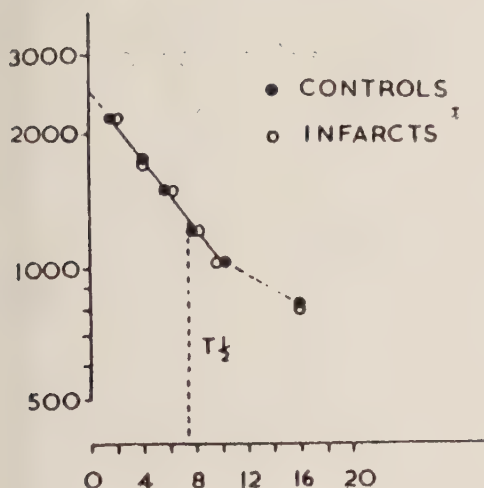


FIG. 1.

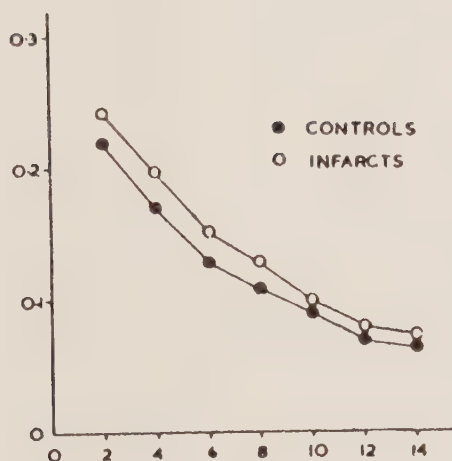


FIG. 2.

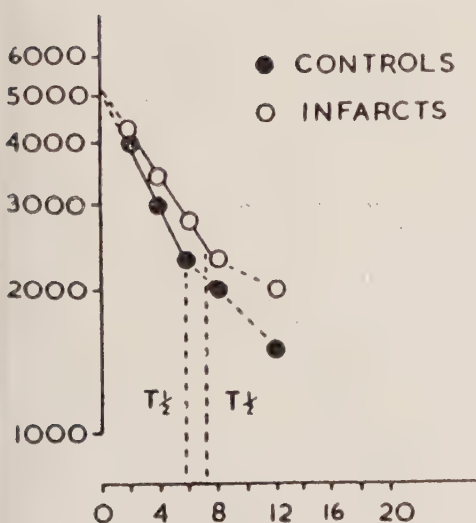


FIG. 3.

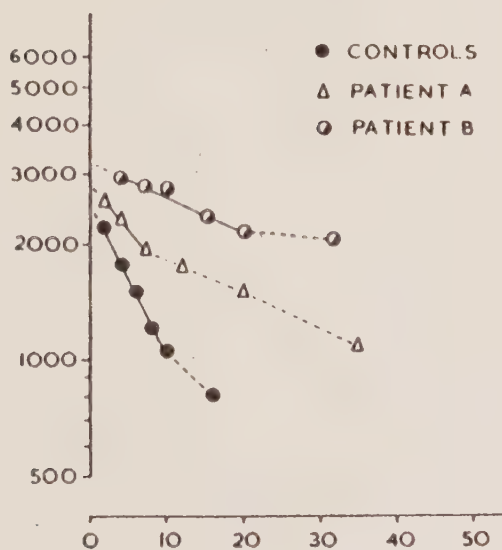


FIG. 4.

Résultats des expériences (NESTEL).

Par conséquent, ce taux de triglycérides semble régler l'épuration et il est possible que ce taux élevé soit responsable de la lipémie prolongée de ces sujets.

Enfin, il pourrait s'agir dans ce cas, d'un mécanisme connu de l'hyperlipémie, l'existence du facteur inhibiteur; ce facteur est connu (on l'a trouvé dans les sérums de sujets néphrotiques et de sujets hyperlipémiques) pour supprimer l'activité clarifiante *in vitro* du sérum normal post-héparine (63 - 96).

L'hyperlipémie provoquée chez les diabétiques.

La lipémie élevée des diabétiques est responsable des dégénérescences vasculaires qu'on rencontre au cours de cette maladie. En effet, les troubles du métabolisme des lipides dans le diabète sont bien connus et d'autant plus importants que le diabète est moins traité. Les données biochimiques des lipides sont souvent identiques dans le diabète et la maladie athéromateuse. Or, nous avons vu plus haut que dans ces deux types d'affection, une épreuve d'hyperlipémie alimentaire rendait compte d'un retard à l'épuration lipidique du plasma. Les épreuves d'hyperlipémie par voie parentérale ont suscité de nombreuses recherches dans ces affections diabétiques. Nous ne citerons que 2 types de travaux.

Etude faite avec des émulsions lipidiques marquées

BALODIMOS et coll. (3) ont choisi 2 substrats d'études.

Le premier est l'utilisation de trioléine — I^{131} : 5 ml d'une émulsion de lipides (30 micro-curies I^{131}) sont injectés lentement par voie intra-veineuse. On récolte 5 à 8 échantillons de sang pendant une durée de 3 heures. Avant l'épreuve, le sujet reçoit par voie orale une solution d'iodure de potassium (500 — à 1 000 mg) pour éviter, au cours de l'épreuve, une fixation d'iode I^{131} par la thyroïde.

Le deuxième est l'utilisation de tripalmitine C^{14} : 5 ml d'une émulsion de tripalmitine (1 à 2 mg) d'une radioactivité de 15 micro-curies sont injectés à des sujets malades et à des témoins.

L'épreuve aux graisses marquées à l'iode ^{131}I a été faite sur 3 groupes de sujets, des témoins, des artérioscléreux, des diabétiques sans complication.

L'épreuve par la tripalmitine C^{14} a comporté uniquement deux groupes de sujets, des témoins et des diabétiques. De plus, le matin de l'épreuve, les sujets recevaient 100 ml d'huile d'olive per os, 3 heures avant l'injection de tripalmitine C^{14} .

Voici les résultats: l'aspect des courbes données par ces deux épreuves montre qu'il n'y a aucune différence dans la vitesse d'épuration lipidique du plasma, dans les 2 groupes de sujets malades, athéromateux, diabétiques, comparés aux groupes de sujets témoins (voir page 58).

Etude faite

avec une émulsion de lipides injectables de Lipomul

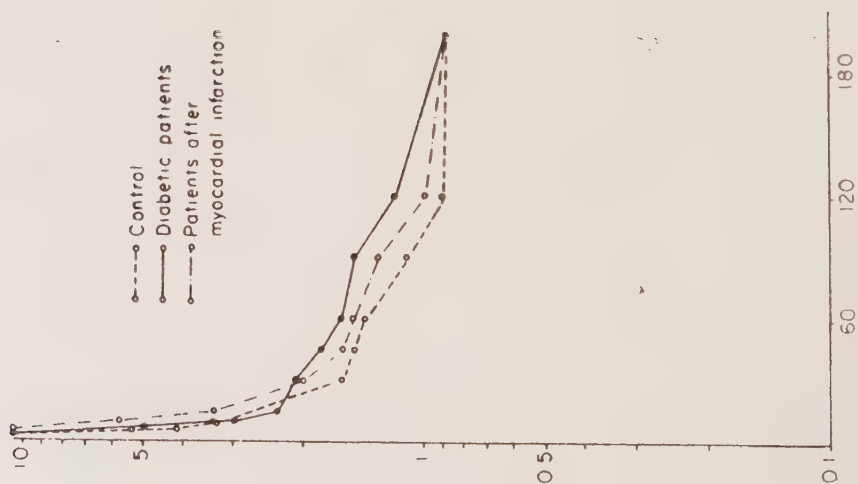
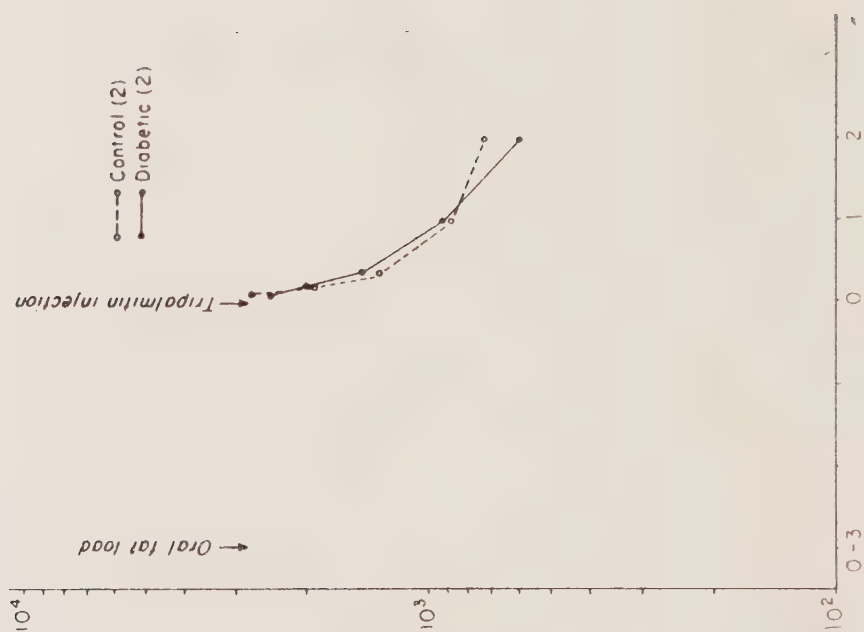
Nous avons noté plus haut que les troubles du métabolisme des lipides au cours du diabète sont corrigés par un traitement insulinique. En effet, on sait que les glucides jouent un rôle dans le transport des graisses.

TRAISMAN et coll. (91) étudient la cinétique d'épuration des lipides chez de jeunes enfants diabétiques (dont l'âge est compris entre 9 et 14 ans) en fonction des modifications de la thérapeutique insulinique.

La technique est la suivante. Ils administrent par voie intra-veineuse une quantité de 1 g par kilo de poids de graisses. La durée d'injection est de 4 heures. Des échantillons de sang sont prélevés au départ depuis 3, 4, 6, 8 et 24 h après le début de la perfusion.

Les résultats: les sérums des différents échantillons sont analysés par les méthodes analytiques habituelles: dosage de cholestérol, phospholipides et triglycérides.

Ces analyses leur ont montré que l'épuration lipidique pour les sujets diabétiques traités est comparable à celle de témoins. Que d'autre part, cette épuration est retardée



pour les sujets diabétiques dont le diabète n'est pas contrôlé : ce qui permet de soupçonner que les tissus périphériques jouent un rôle important dans ce cas, dans les processus de la clarification.

EN CONCLUSION

Dans l'état actuel de nos connaissances sur le métabolisme des lipides, il semble que l'étude cinétique de leur épuration, après administration par voie intra-veineuse d'émulsions lipidiques, est en droit de devenir une des méthodes des plus intéressantes qui conduira le chercheur, sans doute, dans un avenir proche, à résoudre les nombreuses énigmes posées par la chimie des lipides dans diverses affections.

Les résultats acquis actuellement montrent que le facteur « clearance » lipidique n'est pas en cause dans les troubles du métabolisme des lipides, dans les affections athéromateuses et diabétiques, bien que toutefois, dans les cas de diabète mal corrigé, la clearance soit ralentie, celle-ci traduisant le rôle du facteur périphérique des tissus.

Travail expérimental

GENERALITES

Le travail présenté ci-dessous fait partie d'un ensemble d'études sur le métabolisme des lipides entrepris par le Laboratoire de chimie biologique et la Clinique Médicale A. (Professeur agrégé LARCAN).

Notre Maître M. le Professeur WOLFF nous a proposé:

D'étudier l'épuration lipidique d'un groupe de sujets témoins, ceci pour permettre de définir les limites des courbes normales d'épuration.

Connaissant ces limites, de confronter les courbes obtenues à celles données dans l'étude de la cinétique d'épuration lipidique de certaines affections.

Les méthodes d'étude de l'épuration lipidique proposées par certains auteurs ne peuvent être un moyen d'analyse pratique en clinique du métabolisme des lipides.

Pour qu'une telle épreuve soit réalisable en clinique, elle doit répondre à différents critères et, en particulier:

être inoffensive,
être de courte durée.

C'est pourquoi par exemple, l'emploi de graisses marquées avec une molécule de C^{14} n'est pas possible en clinique humaine courante en raison de sa radioactivité de longue durée, à l'exception de cas bien particuliers, chez des malades incurables arrivés à la phase terminale.

C'est dans cet esprit que nous proposons une méthode simple, pratique et inoffensive pour l'étude de l'épuration lipidique du plasma.

On a choisi comme matériel d'étude, une émulsion de lipides préparée par une firme suédoise « Intra-lipide Vitrum » dont on rappelle la composition :

huile de soja purifiée	10 g
lécithine de l'œuf purifiée	1,20 g
glycérol dilué	2,50 g
eau distillée Q.S.P.	100 ml

Méthode d'étude.

L'ÉPREUVE D'HYPERLIPÉMIE PROVOQUÉE

Préparation du malade :

L'épreuve est effectuée le matin chez des sujets n'ayant rien pris depuis la veille au soir.

Administration des lipides. — La plupart des études antérieures étaient des épreuves de surcharge. Nous avons préféré l'étude de l'épuration lipidique du plasma dans des conditions de concentrations aussi voisines que possible de celles de l'hyperlipémie post-prandiale physiologique. Par conséquent, nous avons injecté des doses très faibles de lipides, de l'ordre de 0,06 g/kg de poids.

L'injection est pratiquée dans une veine au pli du coude. La quantité à injecter est relativement importante pour une injection à la seringue, 0,6 cm³ par kg de poids (solution d'intralipide à 10 %). Aussi nous avons utilisé, pour assurer plus d'étanchéité entre seringue et aiguille, une seringue américaine à vis Multifit, fournie par BECTON, DICKINSON et Coll. La durée d'injection est de 6 à 10 minutes suivant les doses injectées.

Prélèvement. — Le sang est prélevé sur oxalate aux temps environ 5, 10, 20, 35, 55 minutes. Nous utilisons

des flacons contenant le résidu d'évaporation d'un demi ml de solution de Wintrobe pour 5 ml de sang. Pour tracer la courbe des densités optiques, il est important de connaître le moment exact des prélèvements. C'est pour cette raison que nous nous sommes servis dans notre travail d'un chronomètre.

Mesure de l'opalescence. — Ce sang oxalaté est centrifugé à 800 t/mn pendant 15 minutes dans des tubes à hémolyse pour séparer les éléments figurés. A l'aide d'une pipette on prélève le plasma surnageant, dont on mesure l'opalescence au spectrophotomètre à quartz Beckmann, modèle D.U., à la longueur d'onde de 680 m μ . On utilise pour la lecture, des cuves de 1 cm d'épaisseur. Le dosage est pratiqué à la température du laboratoire. Le galvanomètre est réglé au zéro contre de l'eau distillée.

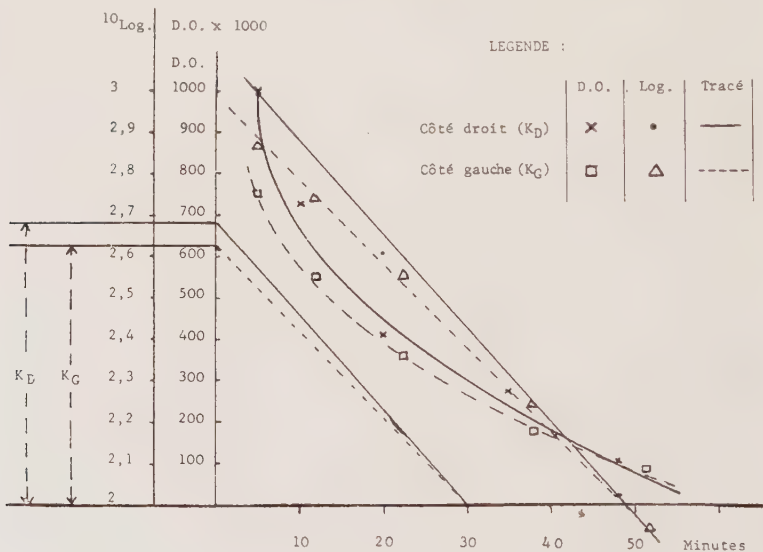
Les résultats. — Comme il existe une relation linéaire entre densité optique et concentration en lipides du plasma, cette relation permet de choisir comme ordonnée soit la concentration des lipides, soit la densité optique. C'est cette dernière que nous avons choisie pour des raisons de simplicité.

Les résultats sont inscrits sur une courbe d'allure exponentielle. En coordonnées cartésiennes, on prend l'axe des abscisses comme échelle de temps et on choisit l'axe des ordonnées comme échelle de densités optiques. Cependant, si sur ce même axe on porte les logarithmes des densités optiques dans le système de coordonnées semi-logarithmiques ainsi obtenu, les points représentatifs des densités optiques des différents échantillons s'alignent sur une droite. On a proposé comme indice d'épuration lipidique (98), la pente de cette droite. Cette pente est définie comme étant la valeur logarithmique, de l'ordonnée correspondant au point d'intersection avec celle-ci de la parallèle passant par l'abscisse 30 minutes à la droite semi-logarithmique. Cette valeur est désignée par K.

Quelques remarques. — Nous donnons dans un schéma la représentation des densités optiques (lues au spectrophotomètre) d'un plasma après une épreuve type d'hyperlipémie provoquée.

L'émulsion de lipide a été injectée dans une veine du pli du coude du bras droit du sujet. Nous avons prélevé des échantillons de sang, d'une part du côté de l'injection et, d'autre part, au niveau d'une veine du pli du coude du bras gauche. Nous indiquons sur ce schéma le principe du calcul du coefficient d'épuration K. Les deux valeurs lues sur ce schéma (l'une coefficient d'épuration obtenue à partir des échantillons de sang prélevés au bras droit, l'autre à partir des échantillons de sang prélevés au bras gauche) expliquent que dans la suite de notre travail, on ait prélevé nos échantillons de sang du même côté que celui où nous faisons l'injection.

L'administration de l'émulsion. — Cette opération présente chez certains malades quelques difficultés techniques.



Calcul du coefficient d'épuration K.
(K_D échantillons de plasma prélevés au bras droit,
K_G échantillons de plasma prélevés au bras gauche).

En effet, nous plaçons dans la veine du sujet une aiguille à mandrin d'un certain calibre, mais on ne trouve pas toujours une veine utilisable, chez les sujets féminins et chez quelques sujets masculins obèses. Ceci peut limiter le choix des sujets. Il est important que l'aiguille soit placée dans une veine qui présente un certain débit.

L'aiguille étant en place dans la veine, l'injection de l'émulsion ne présente plus aucune difficulté. Il résulte cependant une incertitude sur le temps d'injection qui peut varier entre 6 et 10 minutes.

Prélèvements. — La récolte de sang se fait par échantillons de 5 ml. Il arrivait parfois que la coagulation ralentisse la vitesse de prélèvement, si bien que les points figuratifs des densités optiques (D.O.) ne peuvent plus se trouver exactement sur la courbe exponentielle.

Le choix des malades.

GROUPE DES SUJETS TÉMOINS

On trouvera dans le tableau I la valeur du coefficient d'épuration K d'un groupe de sujets pris comme témoins parmi les malades hospitalisés.

L'examen clinique de ces malades, résumé ci-dessous brièvement, explique leur choix comme sujets témoins.

Pour faciliter l'interprétation des différents tableaux et figures, nous avons numéroté tous les sujets :

- N° 4 Femme venue pour un bilan demandé par la Sécurité Sociale; elle avait subi quelques interventions chirurgicales gynécologiques. Elle est par ailleurs bien portante.
- N° 8 Sujet ayant présenté une pneumopathie atypique du lobe droit inférieur. Il sortait le jour de l'épreuve.
- N° 11 Sujet présentant une hypertrophie parotidienne ne nécessitant aucune thérapeutique. Les examens biologiques sont normaux.

- N° 14 Femme venue consulter pour un bilan général et plus particulièrement cardio-vasculaire; sort du Service le jour de l'épreuve. La clinique et les examens biologiques étaient normaux.
- N° 19 Sujet ayant eu une banale indigestion.
- N° 26 Sujet revenu en observation; ayant fait quatre mois auparavant une pleurésie. La ponction pleurale avait ramené un liquide peu abondant, pâteux, de coloration brun jaunâtre; un dosage avait décelé 40 gr de lipides totaux, d'où l'hypothèse d'une pleurésie à cholestérol (étiologie souvent tuberculeuse), la recherche de BK est négative.
- N° 39 Sujet adressé au Service pour hyperthyroïdie; mais il présentait seulement une pharyngite aiguë. Nous avons fait deux fois une épreuve d'hyperlipémie; plasma avant injection lactescent; absence de jeûne probable.
- N° 42 Sujet hospitalisé pour l'expertise d'un syndrome anémique. Les examens biologiques sont négatifs; il n'existe pas d'anémie; il s'agit surtout d'une asthénie avec une participation d'ordre psychique.
- N° 43 Sujet présentant une surdité post-traumatique.
- N° 48 Sujet se plaignant de causalgie consécutive à une intervention effectuée en 1954 (section du nerf collatéral externe du pouce).

On a répété l'épreuve d'hyperlipémie deux fois chez cinq des sujets normaux: ce sont les N° 39, 42, 43, 48 et 50.

GROUPE DES MALADES *

De nombreux travaux ont démontré que l'épuration lipidique des artérioscléreux (3, 67, 74) était semblable à celle de sujets normaux; aussi, avons-nous éliminé de notre

étude ce groupe d'affections. Notre choix a porté sur des malades présentant l'une des affections suivantes :

Affections hépatiques.

Diabète.

Syndrome néphrotique.

Maladie du système réticulo-endothélial.

Affections diverses : obésité, hypercholestérolémie, hyperlipémie.

Les examens biologiques sont donnés dans des tableaux pour chaque groupe d'affections.

GROUPE DES AFFECTIONS HÉPATIQUES

Nous avons fait une épreuve d'hyperlipémie chez deux malades hospitalisés, dans le coma, consécutivement à une tentative de suicide :

N° 6 Tentative de suicide au gaz carbonique et au nembutal. Bien que la malade ait repris rapidement connaissance, nous n'avons pu la classer dans le groupe des sujets témoins.

N° 7 Tentative de suicide à l'Optalidon.

Un certain nombre de malades sont connus comme des éthyliques invétérés.

N° 8 Ethylisme chronique, hospitalisé déjà en 1958 pour un état pré-cirrhotique. Il est traité d'autre part pour une hypertension artérielle. L'abdomen est distendu par un météorisme important associé à une lame d'ascite, la circulation collatérale est particulièrement nette et l'ombilic déplissé.

N° 31 Malade ayant subi une gastrectomie pour ulcère en 1944, venu pour hématomésose ; il présente une hépatomégalie.

N° 32 Subi une gastrectomie, il y a 15 ans pour ulcère. Présente une hépatomégalie ; la ponction biopsie

du foie a conclu à une sidérose hépatique diffuse avec cirrhose associée.

- N° 36 Soigné depuis quelques mois pour une cirrhose qui s'accompagne d'une ascite volumineuse ponctionnée plusieurs fois.
- N° 38 Apparition d'une sciatique du poplité externe chez un éthylique.
- N° 46 Ethylisme accompagné d'hypertension.
- N° 47 Etat général déficient (cirrhose décompensée). Les conjonctives sont ictériques, les urines foncées.
- N° 53 Cirrhose avec ascite de moyenne importance. Troubles trophiques.
- N° 54 Cirrhose décompensée avec ascite importante. Malade décédé 8 jours après l'épreuve à la suite d'une hématomèse.
- N° 56 Etat de dénutrition assez marqué; coexistant avec une asthénie, une anorexie, un gros foie dur, œdème maléolaire, subictère conjonctival et crampes nocturnes. Cette symptomatologie est due à un éthylisme chronique.
- N° 59 Hématémèse. Sujet présente un bilan biologique assez perturbé qui cadre bien avec les antécédents éthyliques. En outre, il existe un ulcus du bulbe.
- N° 60 Etat pré-cirrhotique.
Autres affections hépatiques:
- N° 24 Ictère très important (bilirubine directe 340 mg) hépatomégalie, pas de circulation collatérale. Hypercholestérolémie, hyperlipémie.
- N° 17 Cancer gastrique vraisemblable avec métastases multiples, foie, poumons (images en lâché de ballons), ganglion de Troisier. La ponction biopsie du foie rend compte de lésions inflammatoires à tendance cirrhogène.

- N^o 34 · Hypertension portale, ascite très importante, l'origine néoplasique est soupçonnée.

GROUPE DES DIABÉTIQUES

- N^o 10 Diabète, de plus, le sujet a présenté une artérite bilatérale qui a nécessité d'un côté l'amputation de la jambe.
- N^o 25 Sujet jeune, la découverte de son diabète date de 1959. Il n'existe pas d'albuminurie ni de glycosurie. Hospitalisé pour régler la thérapeutique insulinique.
- N^o 37 Sujet hypertendu, tension artérielle maximale 24-27, présente des crises d'angor à l'effort, ainsi que de la claudication intermittente; découverte d'une glycosurie il y a six mois, traitée depuis par insuline. Le lipidogramme montre une accentuation des lipoprotéines.
- N^o 44 Sujet diabétique depuis douze ans; diabète insulino-résistant. Il présente une claudication intermittente, les battements des membres inférieurs ne sont pas perçus.
- N^o 52 Diabète traité par glucidorol, le sujet présente de plus des signes de polynévrite (éthylisme).
- N^o 61 Diabète d'apparition récente.

GROUPE DES AFFECTIONS NÉPHROTIQUES

- N^o 9 La malade avait été admise au service pour un œdème aigu du poumon, sur terrain pneumopathique, les examens biologiques ont montré l'existence d'un syndrome néphrotique.
- N^o 29 Malade ayant présenté un œdème des membres inférieurs (néphrite néphrose). De plus, il existe une atteinte hépatique due à un éthylisme (bilirubine directe 22 mg).

- N° 33 Syndrome néphrotique connu, venu pour bilan rénal.
- N° 35 Malade traité depuis plusieurs mois pour un syndrome néphrotique. La thérapeutique (β Métazone, Durabolin, Co-A, Antibiotiques) a nettement amélioré ce syndrome.

GROUPE DES AFFECTIONS MALIGNES

- N° 15 Chez une femme, splénomégalie descendant jusqu'au pubis.
Origine néoplasique (Leucémie myéloïde).
G.R. 3 100 000
G.B. 360 000 nombreux myéloblastes
promyélocytes
myélocytes
métamyélocytes
- N° 20 Malade porteur de multiples adénopathies (sous-angulo-maxillaires, latéro-cervicales, inguinales). Le diagnostic de maladie de Hodgkin fut établi par la biopsie d'un ganglion inguinal (présence de cellules de Sternberg).
- N° 21 Réticulosarcome connu depuis 1962 (à la suite d'une biopsie d'un ganglion sus-claviculaire droit) traité par radiothérapie. Il existe une anémie, une splénomégalie et surtout une ascite, ainsi qu'un épanchement pleural intarissable.
- N° 30 Jeune malade dont le diagnostic a été posé en décembre 1962 après la découverte de cellules de Sternberg dans la biopsie d'un ganglion cervical: maladie de Hodgkin.
- N° 51 Malade présentant des images radiologiques d'adénopathies médiastinales, il s'agit d'une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, La cuti et l'intra-dermo sont négatives,

- N° 62 Malade hospitalisé en 1960 pour opacité pulmonaire droite suspecte, en 1962, pour douleurs articulaires. Actuellement, il est hospitalisé pour douleur articulaire avec œdème transitoire. Les examens biologiques ont permis d'établir le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé (présence de cellules de Hargraves-atteinte rénale).

GROUPE D'AFFECTIONS DIVERSES

- N° 49 Sujet hospitalisé pour bilan d'une monstrueuse obésité: 124 kg. Depuis 1926, le poids de ce malade n'est pas descendu au-dessous de 100 kg.
- N° 23 Sujet présentant à l'entrée une hyperlipémie et hypercholestérolémie:

Bilan biologique à l'entrée, le 21-5-63.

Lipides totaux: 34.48 g p. 1 000

Cholestérol total: 6.43 g p. 1 000

Estérifié: 2.72 g p. 1 000

Les tests hépatiques:

Kungel Zinc 16 U.V. (Unités Vernes)

Phénol sup. 125 U.V.

Cétavlon 102 U.V.

Protéinogramme:

baisse de la Sérum-Albumine,

fusion Alpha₂ et Bêta globuline,

Bêta et Gamma globuline.

La lactescence du sérum n'a pas permis une séparation correcte.

Lipidogramme:

augmentation des Bêta lipoprotéines et de la fraction traînante,

diminution des alpha lipoprotéines.

Après le traitement:

Le 4-6-63 cholestérol total: 1.82 g p. 1 000
lipides totaux: 4.20 g p. 1 000

Le 6-6-63 cholestérol total: 1.82 g p. 1 000
lipides totaux: 4.96 g p. 1 000

Protéinogramme:

baisse de la Sérum-Albumine,
accentuation alpha₂ globulines,
diminution gamma globulines.

Lipidogramme:

diminution du diagramme des Lipoprotéines.

Nous avons fait l'épreuve d'hyperlipémie à ce malade le 30-5-63, le traitement à l'héparine était commencé, aussi le résultat de l'épreuve n'a-t-il pu qu'affirmer l'amélioration évoquée par les autres résultats biologiques.

N° 41 Malade venue pour un bilan d'hypercholestérolémie. Porteuse depuis 5 ans de xanthome au niveau des paupières. Il y a un an, découverte d'une hypertension (Max. 21) accompagnée de troubles oculaires, de sensation de doigt mort.

N° 27 Malade présentant en février 1963, un myxœdème (asthénie, cholestérol: 5,82 g, lipides totaux: 14,48 g). Un traitement fut donné à la malade: trithyrone, hydrocortisone. Amélioration sur le plan clinique et biologique (cholestérol: 2,08 g, lipides totaux: 6,8 g. Seul le métabolisme de base reste inférieur à 20 %).

N° 57 Malade ayant présenté une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire. Celle-ci fut traitée d'abord par l'iode, puis par thyroïdectomie. Cette dernière thérapeutique provoque une nette amélioration des symptômes. Le métabolisme de base est même inférieur de 20 % à la normale. Il existe d'autre part, un éthylisme chronique ainsi que peuvent en témoigner l'hépatomégalie et les troubles des examens biologiques.

*Valeur moyenne du coefficient
d'épuration lipidique des sujets témoins*

Nous donnons dans le tableau 1, la valeur du coefficient d'épuration K calculée pour une série de 12 sujets témoins.

La valeur moyenne trouvée pour le coefficient est $K = 0,465$, avec un écart type $\sigma = \pm 0,143$, (nous rappelons que l'écart type est défini comme la racine carrée de la somme des carrés des écarts à la moyenne d^2 divisée par $n - 1$, n étant le nombre de mesures).

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{d^2}{n - 1}}$$

TABLEAU 1 : SUJETS TEMOINS

Sujets N°	Age	Poids en kg	Valeur du coefficient K	Valeur du coefficient K (deuxième épreuve)
—	—	—	—	—
4	41	47,3	0,49	
8	18	54,2	0,36	
11	54	64	0,25	
13	60	61,6	0,60	
14	63	60,4	0,54	
19	37	65	0,31	
26	41	75,6	0,46	
39	27	61,8	0,52	0,59
42	51	60,8	0,51	0,61
43	35	66,4	0,78	0,91
48	27	58,4	0,38	0,47
50	47	65,3	0,38	0,34

Valeur du coefficient d'épuration lipidique moyen
K moyen = $0,465 \pm 0,143$

Notons, d'autre part, que la valeur la plus faible trouvée pour le coefficient d'épuration de ce groupe de sujets est: $K = 0,25$, la valeur la plus élevée étant: $K = 0,78$.

Cette dispersion ne permet pas d'interpréter des résultats en pathologie; mais en tenant compte de la valeur trouvée pour la moyenne et celle de l'écart type, nous avons pu juger de la valeur de nos résultats.

$$K \text{ moyen} = 0,465 + 0,143$$

Ainsi, pour nos sujets témoins, lorsque nous avons répété l'épreuve d'hyperlipémie, nous avons trouvé comme seconde valeur du coefficient d'épuration K , une valeur qui se trouve dans les limites données par l'écart type, cette valeur ne diffère, en général, de la première valeur que de 0,10 unité (voir tableau 1, valeur de la seconde épreuve).

L'analyse des résultats des sujets témoins montre, d'autre part, que l'épuration lipidique affecte une allure bien particulière, dans le cas de 2 sujets, les n° 39 et 43. En effet, l'allure de la courbe d'épuration est toujours de nature exponentielle. Cependant, cette exponentielle a deux composantes qui traduisent une phase d'épuration rapide, puis une phase d'épuration plus lente. Des courbes semblables ont été obtenues par d'autres auteurs (18 - 71) (voir page 10).

EDGREN, en effet, ne trouve cette allure de la courbe d'épuration que lorsqu'il injecte une quantité faible de graisses dans la circulation sanguine de chiens. Dans ces cas, il a trouvé que 50 à 60 % des graisses injectées étaient épurées pendant la phase rapide.

D'autres auteurs ont expliqué la nature de ce phénomène par l'existence d'une composition différente des graisses, un type de graisse étant épuré plus rapidement que des graisses d'une autre composition.

D'autre part, on sait déjà qu'une cassure, dans la courbe d'épuration, se produit si l'on injecte en second lieu à un animal une certaine quantité de graisses, alors que les graisses injectées en premier lieu n'ont encore pas été épurées en totalité.

Nous pensons expliquer, par ce dernier phénomène, l'allure de la courbe obtenue pour le sujet n° 39. En effet, ce dernier ne semblait pas avoir observé le jeûne le jour de l'épreuve et devait sans doute se trouver en période de lipémie post-prandiale (équivalente en ce cas à une seconde injection).

Nous donnons dans les figures: IA et IB le tracé des différentes courbes d'épuration lipidique des sujets témoins.

Légende explicative
des données des différents tableaux

Nous exprimons les valeurs du cholestérol sanguin en g p. 1 000.

Nous donnons en général la valeur du cholestérol total, estérifié et leur rapport. Et nous disposons ainsi les résultats.

$$\begin{array}{ccc} \text{Cholestérol total} & - & \text{Cholestérol estérifié} = T - E \\ \text{Le rapport} & & R \end{array}$$

$$\text{Le taux des lipides totaux} = \text{g p. 1 000.}$$

Dans les colonnes correspondant au protéinogramme, nous donnons la valeur du taux des protides totaux en g par litre.

On résume les données du protéinogramme de la façon suivante:

Sérum albumine	S.A.
α , β et γ globulines	α , β et γ
Accentuation	acc.
Diminution	dim.
Augmentation	aug.
Comblement	comb.

Comme tests hépatiques, nous donnons la valeur
du Kunkel-Zinc
du Kunkel-Phénol
du Cétavlon

TABLEAU IIa - Affections hépatiques

Malade N°	Age	Poids en kg	Coefficient K	Cholestérol T/E R	Lipides g p. l 000	Protéïno gramme Protides	Tests hépatiques	Temps de Quick
6	29	55,6	0,85					
7	21	56	0,64					
17	70		0,80	2,53		aug. α_2		80 %
18	62	96	0,34	2,21/1,17 0,52			9/29/29	66 %
24	52	54	0,18	6,72/3,5 0,49	30	56		57 %
31	60	63	0,34	1,45/0,92 0,63		acc. α_2 - γ 72 g	10/12/55	66 %
32	74	46	1,17			dim. SA- β acc. α_2 70 g	28/23/19	61 %
34	58	87,4	0,45	1,75/0,95 0,54		dim. SA- β acc. relative α_1 - α_2 aug γ 73 g		50 %

Malade N°	Age	Poids en kg	Coefficient K	Cholestérol T/E R	Lipides g p. 1 000	Protéinogramme Protides	Tests hépatiques	Temps de Quick
36	62	70	0,65	2,40/1,23 0,51		dim. SA et α_2 aug. massive fusion $\beta - \gamma$	74/36/5	38 %
38	57	53,6	0,60	1,48		acc. $\alpha_2 - \gamma$	52/30/13	
46	68	71,5	0,44	2,53/1,68 0,66			25/46/33	80 %
47	54	72,7	0,30 (0,26)			dim. SA- β acc. α_2 aug. massive γ ébauche fusion $\beta - \gamma$	101/17/3	22 %
53	81	50	0,55	2,65			59/16/4	38 %
54	56	64	0,53	1,86/1,13 0,59		dim. SA- α_2 aug. massive γ fusion $\beta - \gamma$	64/18/4	24 %
56	57	48,9	0,63	1,48		dim. SA- β 54 g	9/14/3	57 %
59	60	61,2	0,80	1,61/0,65 0,40		dim. SA- β aug. γ fusion $\beta - \gamma$	50/16/11	21 %
60	54	56	0,31	2,15/1,48 0,68		sensiblement normal	14/35/9	

Cette valeur est exprimée en Unités Vernes. Et nous disposons ces trois résultats de la façon suivante:

Kunkel-Zinc / Kunkel-Phénol / Cétavlon

Diagnostic: Besnier - Boeck - Schaumann = B.B.S.

Lupus Erythémateux disséminé = L.E.D.

Les chiffres entre parenthèses correspondent aux valeurs d'une seconde épreuve ou examen.

Valeur du coefficient K d'épuration en Pathologie

La confrontation des courbes d'épuration et des examens biologiques permet de se faire une idée de la signification des valeurs obtenues pour le coefficient d'épuration en pathologie.

Nous présentons dans des tableaux la valeur des coefficients d'épuration, ainsi que certains examens biologiques. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu donner pour chaque malade un bilan biologique complet.

La valeur moyenne du coefficient d'épuration que nous avons défini plus haut à partir des résultats donnés par les sujets témoins nous permet de classer les malades en 3 catégories:

Sujets à épuration lipidique normale.

Sujets à épuration lipidique accélérée.

Sujets à épuration lipidique ralentie.

Résultats des épreuves d'hyperlipémie dans les affections hépatiques

Nous donnons pour ce groupe de malades l'ensemble des résultats dans le tableau II (page 78 - 79) et, d'autre part, le tracé des différentes courbes dans les figures IIA - IIB (page 105 - 107).

Sur 17 sujets ayant une affection hépatique, 10 ont une épuration lipidique accélérée, ce sont les sujets n° 6, 7, 17, 32, 36, 38, 53, 54, 56, 59.

Deux sujets ont une épuration ralentie, les n° 24 et 47.

Cinq sujets ont une épuration normale, les n° 18, 31, 34, 46, 60.

Les sujets à épuration lipidique accélérée sont tous, à l'exception des deux premiers cas (les n° 6 et 7) qui sont des intoxications aiguës, des affections hépatiques de nature cirrhotique. Il semble donc qu'un terrain de cirrhose favorise une accélération de la cinétique d'épuration des lipides.

Rappelons qu'une autre épreuve d'étude du métabolisme lipidique (le dosage de l'activité clarifiante post-héparine) présente une modification de ce type, puisque dans les cas de cirrhose il y a augmentation de l'activité clarifiante d'un plasma post-héparine. Dans ce cas, on connaît le mécanisme responsable, la lipoprotéine lipase normalement détruite par le foie se trouve en excès dans les cas de cirrhose (96).

Deux malades ont une épuration ralentie : les n° 24 et 47.

Le premier malade présentait un ictère très important dû à une rétention à l'étage canaliculaire ; la ponction biopsie décèle une cholestase modérée avec surcharge lipidique des cellules de KUPFFER, sans tendance cirrhogène. A la laparotomie exploratrice, les chirurgiens ont trouvé une induration de la tête du pancréas d'origine soit infectieuse, soit maligne. Le malade n° 47 présentait une symptomatologie qui avait beaucoup de parenté avec celle du malade précédent.

Le résultat de l'épreuve d'hyperlipémie est de même à rapprocher de ceux du dosage du facteur clarifiant. En effet, ce dernier montre une activité très abaissée dans les cas d'ictère rétentionnel.

Toutefois, même avec une atteinte hépatique s'accompagnant de troubles biologiques : modification des tests hépatiques, de la morphologie du protéinogramme, du temps de Quick, l'épuration lipidique n'est pas toujours affectée.

TABEAU III - Affections diabétiques.

Malade N°	Age	Poids en kg	Coefficient K	Glycémie g p. 1 000	Cholestérol T/E R	Lipides g p. 1 000	Protéinogramme	Tests hépatiques	Temps Quick
10	70	50 ?	0,78	2,52	1,48	4,92			61 %
25	37	66,7	0,54	2,48		7,48			100 %
37	52	74,5	0,28	2,44	3,10/2,34 0,75	11,2		7/52/37	57 %
44	56	76,7	0,49	4,16	2,29/1,72 0,63	11,04	dim. SA acc. β - γ fusion β - γ		
52	63	69,5	0,60	4,16	1,82	6,40	légère dim. SA	6/13/39	
61	50	68	0,87	2,80	2,01	9,16	protides 66 g	8/34/7	80 %

*Résultats des épreuves d'hyperlipémie
chez les diabétiques*

Pour ce groupe de malades, nous pouvons difficilement donner une valeur significative du coefficient d'épuration des diabétiques en général. En effet, nous n'avons fait l'épreuve que chez cinq malades dont certains étaient de plus porteurs d'une atteinte cirrhotique.

Deux malades ont une épuration normale, les sujets n° 25 et 44. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs (91), puisque tous nos diabétiques sont des sujets connus diabétiques, et donc traités.

Le malade n° 10 a un coefficient d'épuration élevé, ceci peut être dû à une injection en quantité insuffisante. Le malade était en mauvais état général et nous n'avons pu le soumettre à une pesée. Or, il est bien connu que la vitesse d'épuration est inversement proportionnelle à la quantité injectée (18).

Le malade n° 37 est un malade hyperlipémique: le plasma à jeun est lactescent, le taux de cholestérol est légèrement augmenté, de même que les lipides totaux; le lipidogramme montre une accentuation de la fraction Bêta lipoprotéine: l'épreuve d'hyperlipémie confirme le sens de ce bilan: il y a retard à l'épuration des lipides.

Le malade n° 52 est un exemple de plus d'une épuration qui se fait en deux phases. La valeur élevée du coefficient d'épuration de même que celle du malade n° 61 s'explique peut-être par le terrain éthylique.

La figure III (page 93) ainsi que le tableau III (page 82) résument l'ensemble des données de ce groupe de malades.

*Résultats des épreuves d'hyperlipémie
dans les affections rénales*

Nous ne pouvons présenter que 4 observations et nous regrettons de plus, de ne pouvoir confronter les résultats de nos épreuves d'hyperlipémie à ceux de nombreux cas de néphrose lipoidique (tableau IV, page 84 et fig. 4, page 95).

TABLEAU IV - Affections rénales.

Malade N°	Age	Poids en kg	Coefficient K	Cholestérol	Lipides	Protéinogramme Protides	Tests hépatiques	Temps Quick
9	73	50	0,73	3,23	14	dim. SA et γ aug. α_2 45		
29	57	74,6	0,71	1,68	9,25	dim. SA et β acc. α_1 - α_2 50	84/37/9	30%
33	42	57	0,39	3,70/2,65 0,71	11,5	57	4/63/15	80%
35	53 *	78,4	0,57	2,34/1,26 0,53	6,80	dim. γ 61	3/27/25	100%

TABLEAU V - Affections malignes.

Malade N°	Age	Poids en kg	Diagnostic	Coefficient K	Protéinogramme	Divers
15	32	63,8	Leucémie myéloïde	0,11	aug. γ	Globules blancs 360 000 (myéloblastes)
20	64	60	Hodgkin	0,49		éosinophilie cellules de Sternberg
21	54	80	Réticulo- Sarcome	0,54		
30	25	70,4	Hodgkin	0,59 (0,12)	acc. α 2 ... γ	cellules de Sternberg
51	25	63,8	B. B. S.	0,56	dim. β aug. α 2 ébauche comb. β - γ	cuti-réaction négative
62	49	56,7	L. E. D.	0,53	dim. SA aug. α 2 ébauche comb. β - γ	Latex ++++ Cellules de Hargraves Débit minute : hématies = 582 500 Leucocytes = 11 150

En effet, les malades n° 9 et 29 ont une épuration lipidique accélérée qui s'explique, peut-être, par un terrain éthylique surajouté.

L'épuration a été trouvée normale pour le malade n° 33, mais cependant la valeur du coefficient se trouve dans la limite inférieure.

Le malade n° 35 a une épuration qui affecte l'allure en 2 phases, la première phase d'épuration étant normale mais n'étant pas suffisante pour épurer la totalité des lipides injectés. Il semble dans ce cas qu'il existe un phénomène de saturation du mécanisme d'épuration. Le sujet pesant 78,4 kg a reçu une dose de lipides importante par rapport aux doses injectées aux autres sujets.

Résultats des épreuves d'hyperlipémie dans les affections malignes

Encore moins que pour les deux groupes de malades précédents, nous ne pouvons donner une valeur exacte des coefficients d'épuration dans ce groupe trop vaste de la pathologie.

Ces recherches ne sont que des essais d'orientation.

La malade n° 15, une leucémie myéloïde, a le coefficient d'épuration le plus bas que nous ayons rencontré dans ce travail. Le taux de globules blancs est sans doute responsable de ce résultat, la cinétique de l'épuration étant ralentie par une cause surtout mécanique, l'existence d'une véritable « purée globulaire ».

Des deux maladies de Hodgkin, l'une a un coefficient d'épuration normal, c'est le n° 20, l'autre, un malade plus jeune, le n° 30, est en poussée évolutive et nous n'avons pu donner une valeur exacte car la courbe a deux composantes, le début de l'épuration est normal, puis la courbe semble traduire une saturation du mécanisme d'épuration.

Les autres malades :

Les n° 21, un réticulosarcome; n° 62, un lupus érythémateux disséminé, ont une clearance des lipides normale.

TABLEAU VI - Affections diverses.

Malade N°	Age	Poids en kg	Diagnostic	Coefficient K	Cholestérol	Lipides g.p. 1 000	Protéinogramme	Tests hépatiques	Divers
23	57	53	hyperlipé- mie traitée	0,50	1,82 (6,43)	4,20 (34,48)	dim. SA β - γ acc. α_2	16/250/102	
27	57	62	myxoedème traité	0,50	2,08	6,30 (14,40)	normale		
41	56	63,5	xanthoma- tose	0,42	5,21/3,80 0,72	14	acc. β légère dim. γ		lipido- gramme aug. β lipo protéine dim. α lipo protéine
49	57	124	obésité	0,42	1,75	4,28	SA légère dim. β acc. α_2	12/35/12	
57	62	73,8	cardio- thyroïdose	0,85	1,82/1,17 0,64		normale		

Le malade porteur d'un Besnier-Boeck-Schaumann est à la limite de la valeur trouvée normale pour les sujets témoins.

(Les courbes et les résultats de ce groupe d'affection sont donnés dans le tableau V et les figures V, respectivement page 85 et 97).

*Résultats de l'épreuve d'hyperlipémie
dans les affections diverses*

Le malade n° 23, sujet hyperlipémique en traitement.

Le malade n° 27, myxœdème en cours de traitement.

Le malade n° 41, une xanthomatose hypercholestérolémique.

Le malade n° 49, une obésité monstrueuse.

Tous ces sujets ont une épuration lipidique identique à celle des sujets témoins. Notons que le résultat du n° 41 confirme le résultat trouvé par BEAUMONT avec l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée et celui de THANHAUSER.

Seul de ce groupe de sujets, le malade n° 57, un cas de cardiomyopathie montre une épreuve lipidique perturbée. Il y a accélération de l'épuration.

Cependant, ce résultat ne semble pas avoir pour cause un dysfonctionnement endocrinien, puisque ce sujet a subi une thyroïdectomie qui a fait tomber le métabolisme de base à une valeur de 16 % en dessous de la normale. Comme il existe un éthyisme chronique ainsi que peuvent en témoigner l'hépatomégalie, le temps de Quick à 44 %, l'hypoprotrombinémie, la valeur élevée du coefficient d'épuration représenterait en somme une preuve supplémentaire de l'atteinte hépatique.

Conclusion

Après un rappel de physiologie, dans une première partie de notre travail, nous exposons les connaissances acquises actuellement sur l'épuration lipidique par des épreuves de surcharge par voie orale et par voie intra-veineuse. La deuxième partie est le compte rendu de notre travail expérimental.

LES ÉPREUVES D'HYPERLIPÉMIE PROVOQUÉE

Les émulsions lipidiques constituent pour les biologistes un matériel d'étude qui a déjà permis de résoudre bien des problèmes du métabolisme des lipides, et qui nous permettra sans doute d'avoir bientôt une connaissance meilleure de ce métabolisme.

Les épreuves par absorption orale de graisses ont montré qu'il existe un retard de l'épuration plasmatique chez les sujets athéromateux, coronariens, hyperlipémiques.

Les sujets qui ont une xanthomatose hypercholestérolémique épurent normalement une émulsion de lipides.

Avec l'utilisation des émulsions injectables, nous avons la possibilité d'augmenter la lipémie jusqu'une valeur supérieure à la lipémie post-prandiale: ceci a permis d'étudier et d'observer une variation dans la mobilité électrophorétique des lipoprotéines.

De l'étude de la cinétique de l'épuration, nous pouvons conclure :

que l'épuration se fait suivant une exponentielle,
que la vitesse d'épuration est inversement proportionnelle
à la quantité injectée,
qu'une seconde injection change la pente d'épuration (phénomène de saturation).

Il existe de nombreuses hypothèses pour expliquer l'épuration d'un plasma lipémique. Les mécanismes sont peut-être différents suivant la nature des lipides ; par exemple, chyle ou émulsion lipidique.

Le foie est l'organe principal, son rôle est joué surtout par les cellules parenchymateuses.

La rate capte certainement les chylomicrons d'une émulsion artificielle de graisses.

Les poumons n'ont pratiquement aucune fonction dans l'épuration.

L'activité du clearing-factor ne se manifeste que pour une faible fraction des glycérides, action surtout au niveau des tissus périphériques.

En pathologie, l'épuration d'une émulsion injectée par voie intra-veineuse est identique chez les sujets artérioscléreux comparés à des sujets normaux. Une surcharge par voie orale était suivie d'une épuration plus lente chez les malades artérioscléreux. Dans les cas d'hyperlipémie et de diabète non traité, l'épuration lipidique qui suit une administration par voie intra-veineuse est ralentie comme l'on déjà montré les tests de surcharge par repas gras.

TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

En provoquant une lipémie artificielle par injection intra-veineuse de lipides, nous étudions et observons la vitesse de disparition des chylomicrons.

La mesure du taux des chylomicrons est faite par opacimétrie, lecture de l'opalescence au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 680 m μ , la courbe représentative des

densités optiques revêt la forme d'une exponentielle qui, en coordonnées semilogarithmiques, peut être représentée par une droite. La pente de cette droite définit un coefficient d'épuration.

La valeur moyenne des coefficients d'épuration trouvés pour un groupe de sujets témoins, a permis l'étude de la valeur de ce coefficient en pathologie.

Le groupe des affections hépatiques est caractérisé par un coefficient élevé lorsqu'il existe une atteinte cirrhotique. Deux cas d'ictère ont une épuration lipidique ralentie.

Les affections néphrotiques semblent avoir un retard à l'épuration. Les diabétiques qui sont traités n'ont pas une vitesse d'épuration ralentie.

Plusieurs maladies du système réticulo-endothélial ont été soumises à cette épreuve d'hyperlipémie. La cinétique de l'épuration est identique à celle des témoins.

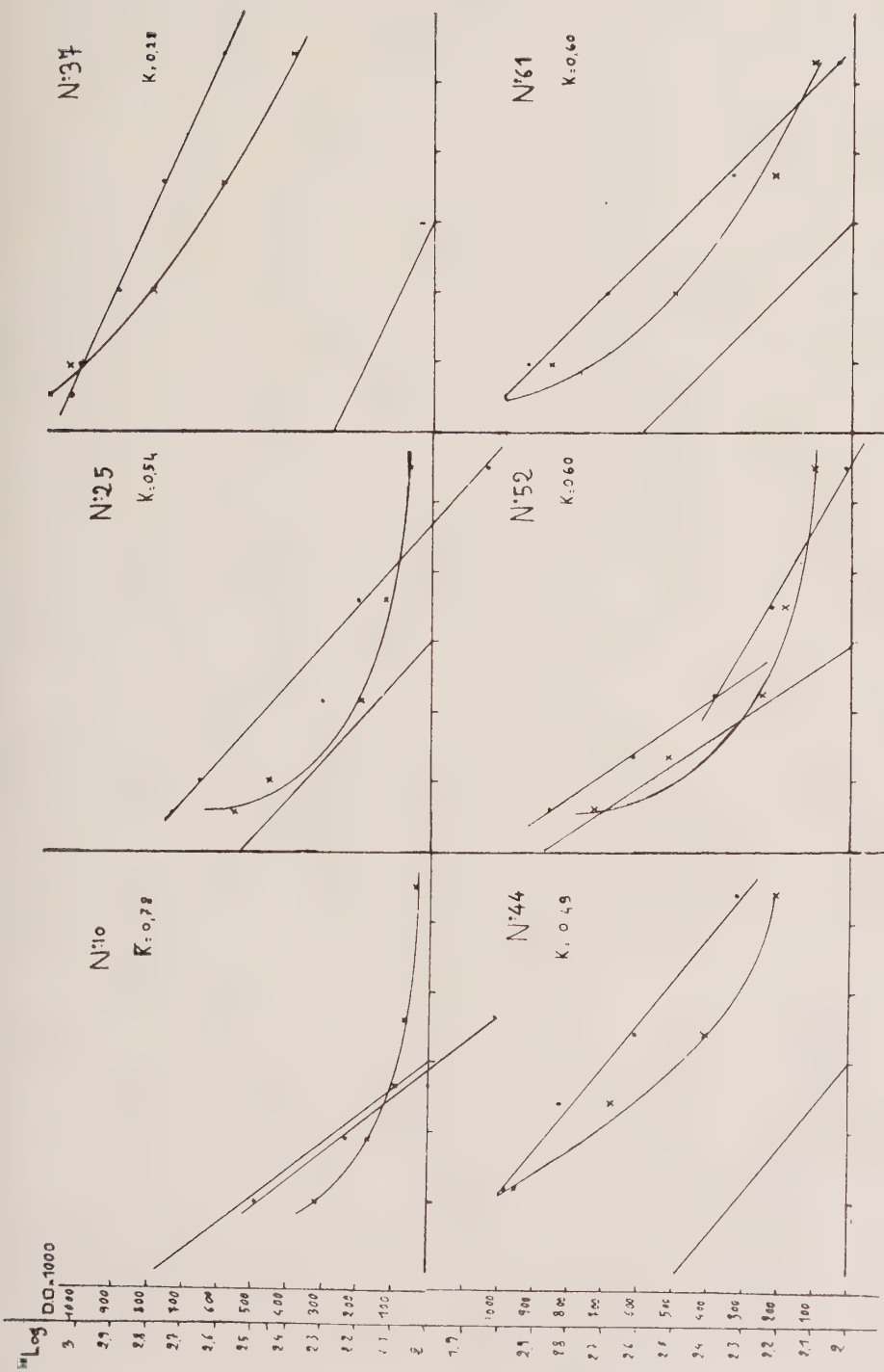


Fig. 3. Diabétiques.

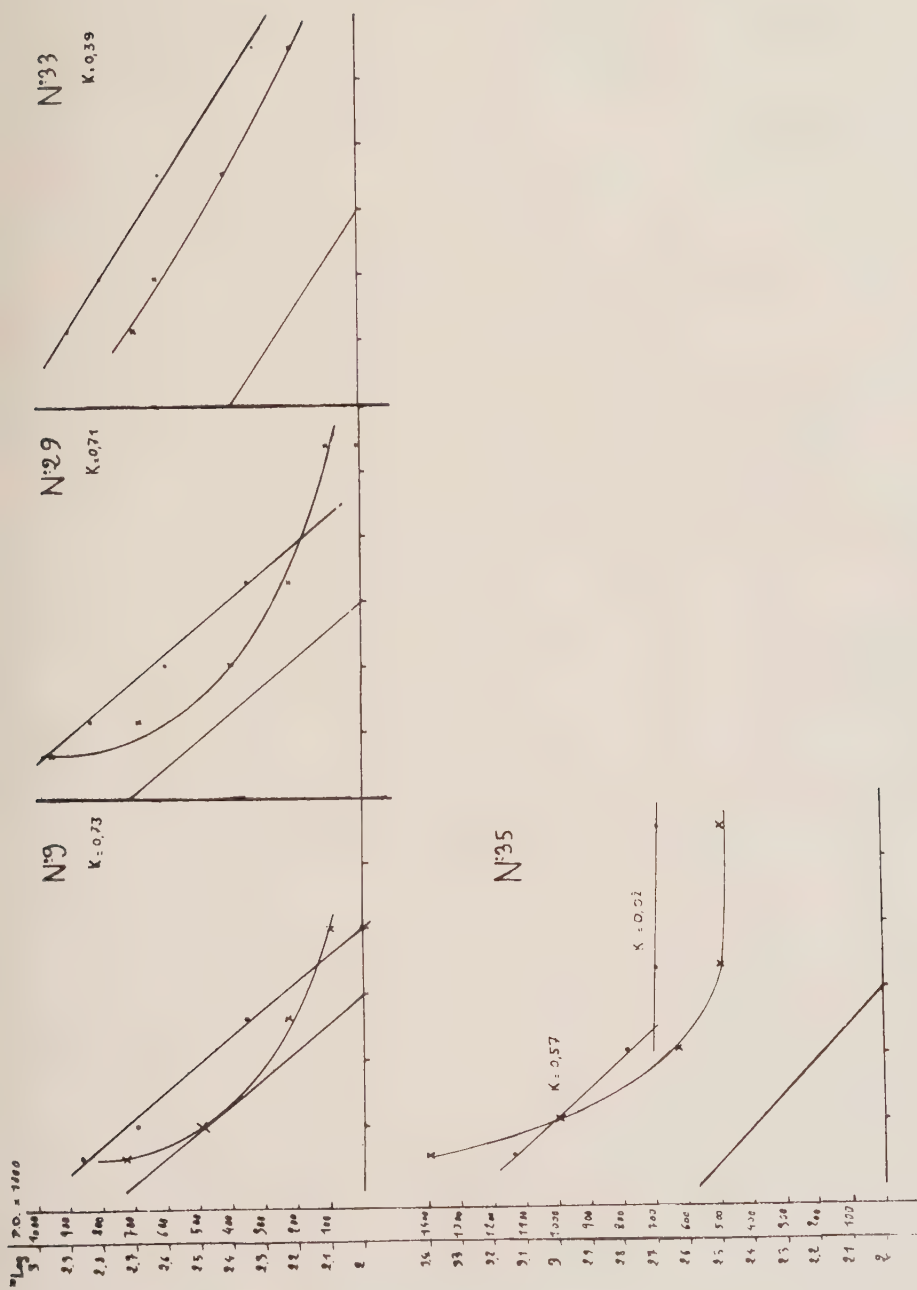


Fig. 4. Affections rénales.

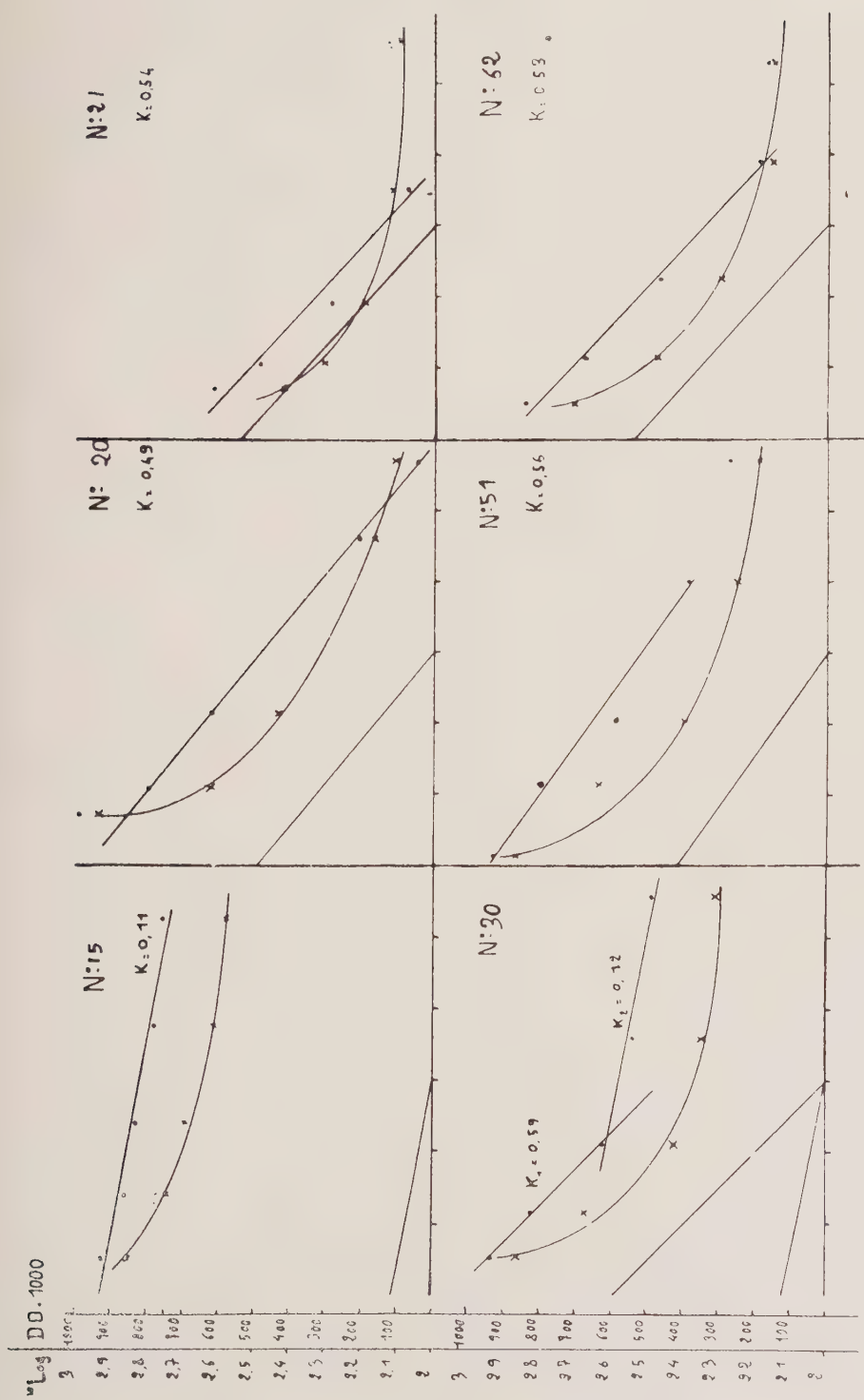


Fig. 5. Affections malignes.

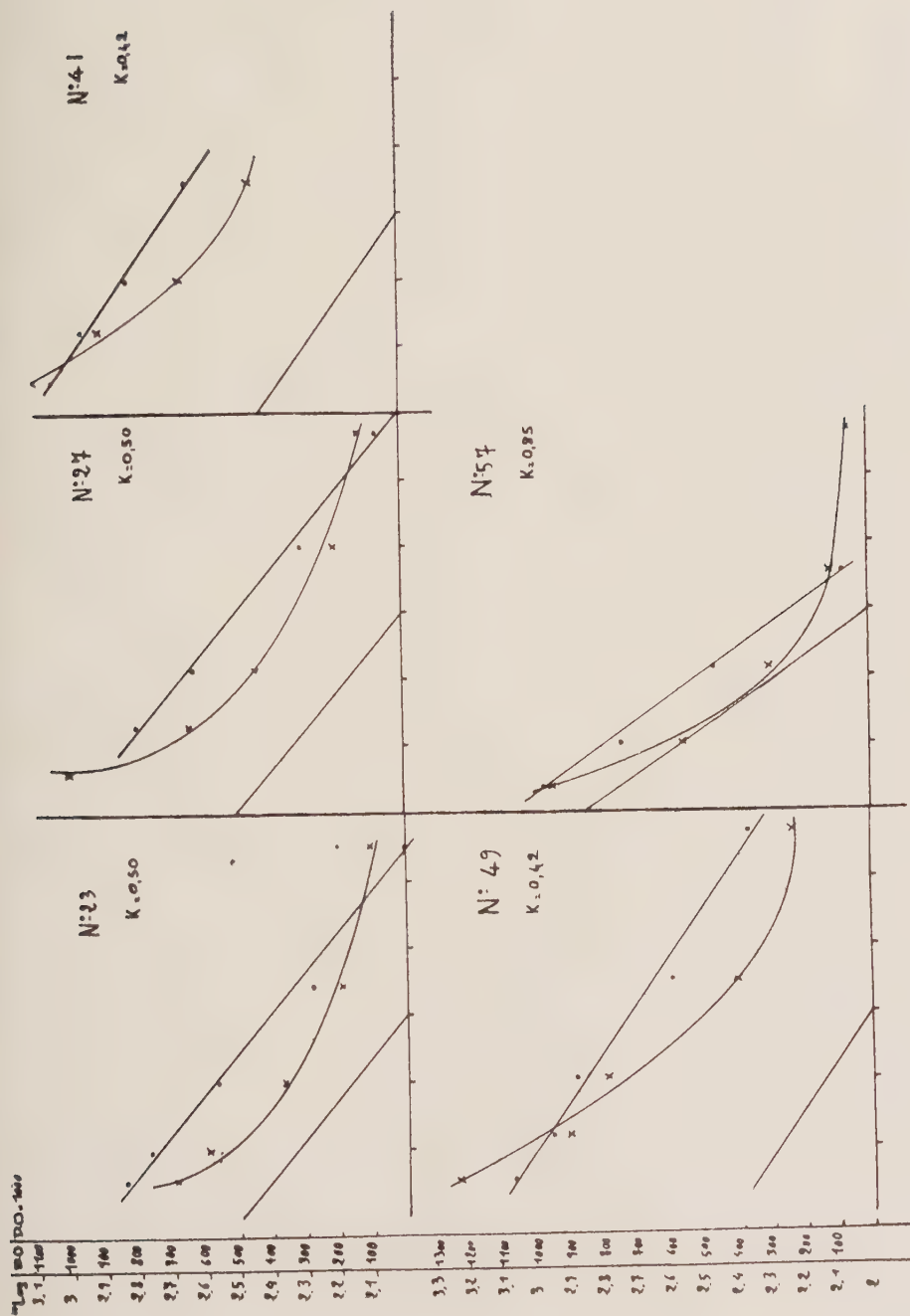


FIG. 6. Affections diverses.

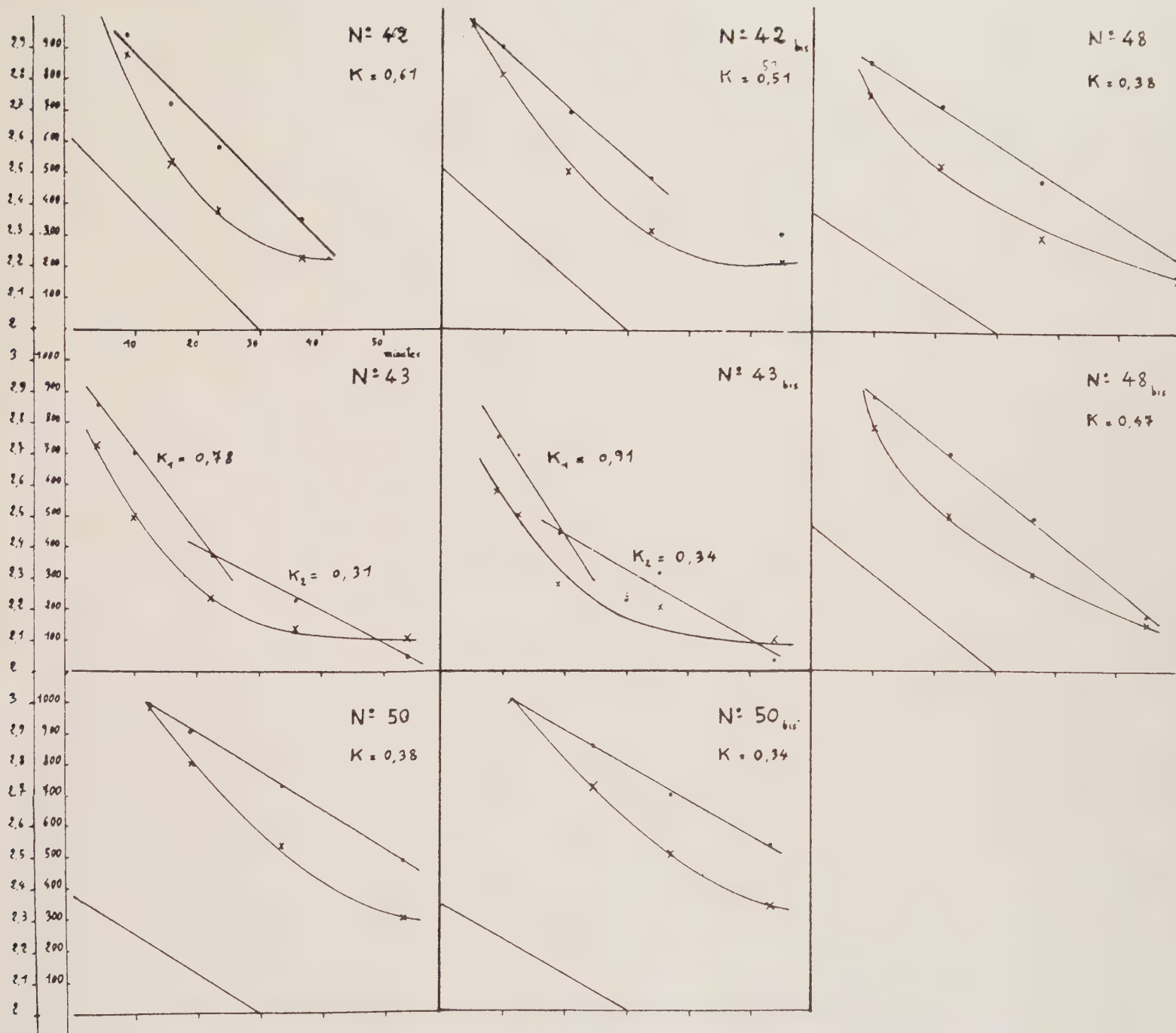


FIG. 1A. Epuration lipidique de sujets témoins.

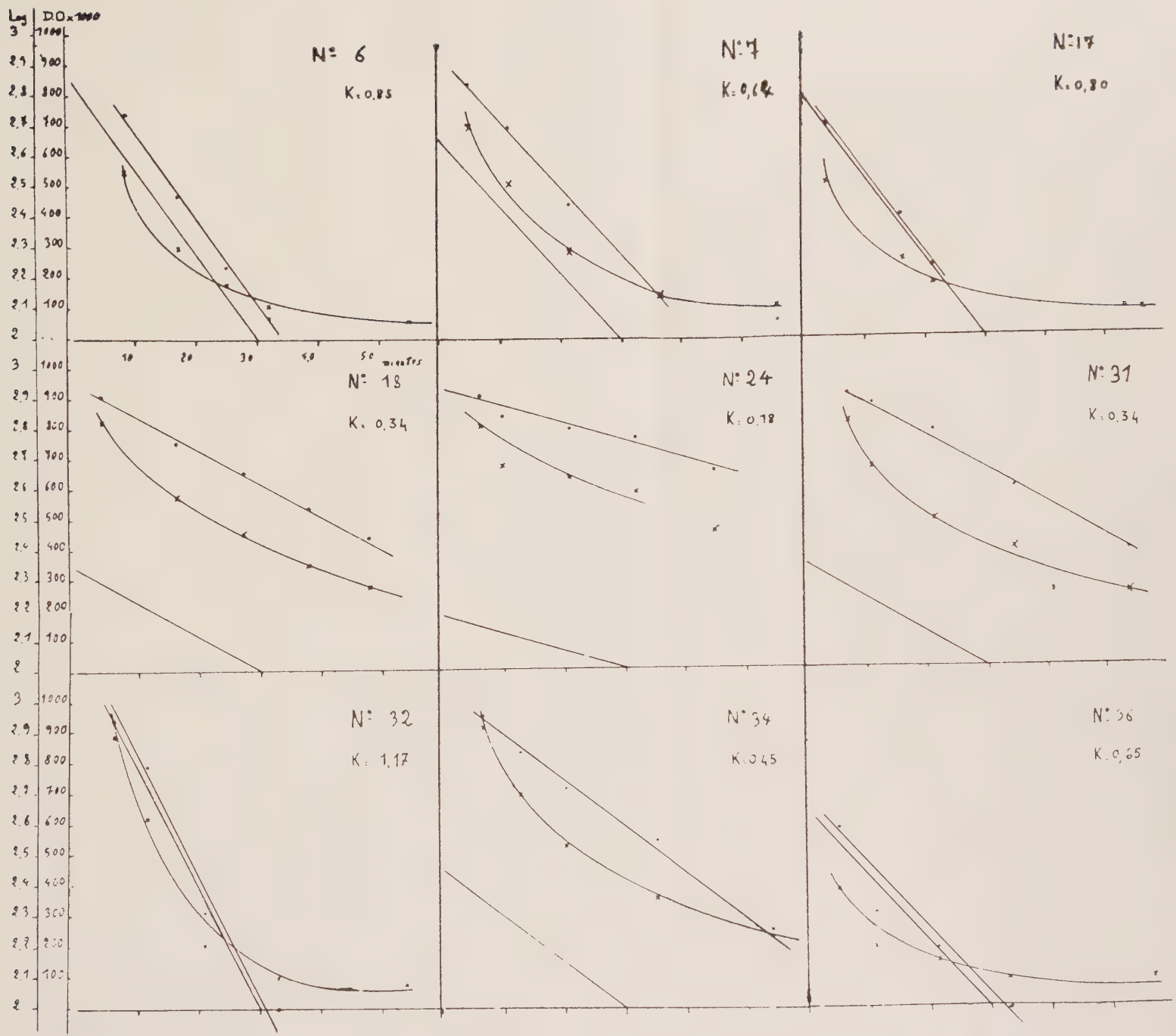


FIG. 2a. Affections hépatiques.

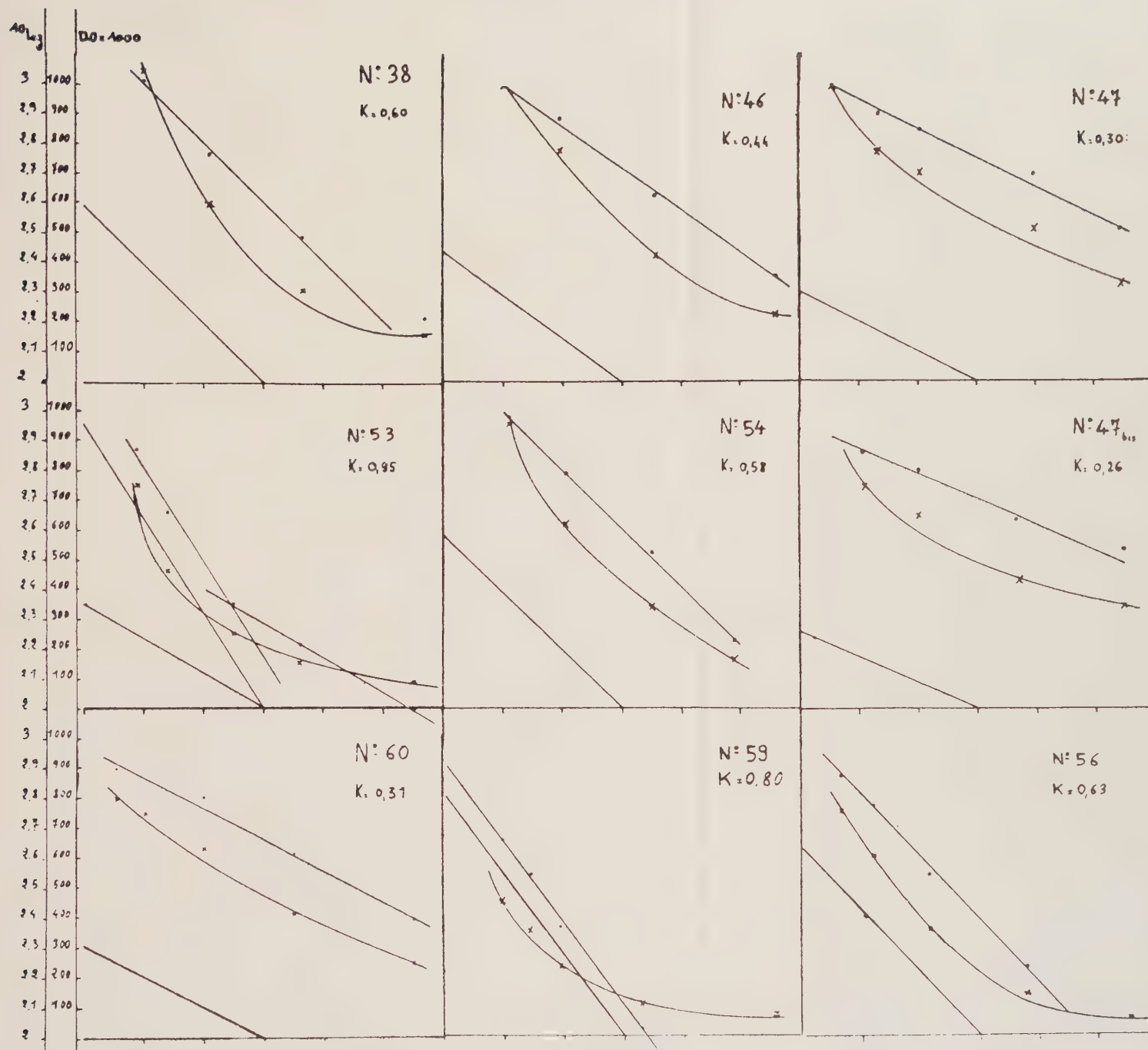


FIG. 2b. Affections hépatiques.

Bibliographie

1. BABA (T.). — Über den Abbau direkt infundierten Fetts in Tierkörper;
Einfluss der Fettinfusion auf den Grundumsatz lange mit Fleischkost
und Thyroxin vorbehandelter Tiere.
Tohoku. J. Exper. Med., 1931, **17**, 154-167.
2. BAKER (J.-R.).
Quart. J. micr. sci., 1942, **84**, 73.
Quart. J. micr. sci., 1951, **92**, 79.
3. BALODIMOS (M.-M.) BALL (J.-J.) and WILLIAMS (R.-H.). — Intrave-
nous Triolein 1131 and Tripalmitin C^{14} emulsions in Humans.
Metabolism, 1962, **11**, 365-373.
4. BARNES (R.-H.), MILLEFI (E.-S.) et BURR (G.-O.). — Adrenals and fat
absorption.
J. Biol. Chem., 1941, **140**, 241-246.
5. BARRITT (D.-W.). — Alimentary lipaemia in men with coronary artery
disease and in controls.
Brit. M.J., 1956, **2**, 640-644.
6. BAVETTA (L.-A.) et MEUEL (H.-J. Jr.). — Effect of adrenalectomy on
absorption of hydrogenated cottonseed oil, corn oil, tributyrin and so-
dium butyrate.
Amer. J. Physiol., 1942, **136**, 712-715.
7. BEAUMONT (J.-L.), ARDAILLOU (R.) et LENÈGRE (P.). — L'épreuve d'hy-
pervitaminémie A provoquée.
Rev. Fr. Clin. Biol., 1958, **10**, 1045.
8. BECKER (G.-H.), MEYER (J.) and NECHELES (H.). — Fat absorption and
athero-sclerosis.
Science, 1949, **110**, 529-530.
9. BIOZZI (G.), BENACERAF (B.) et HALPERN (B.-N.). — Quantitative study
of the granulopectic activity of the reticulo-endothelial system.
II - A study of the kinetics of the granulopectic activity of the R.E.S.
in relation to the dose of carbon injected. Relationship between the
weight of the organs and their activity.
Brit. J. exp. Path., 1953, **34**, 442-457.
10. BORGSTRÖM (B.). — On the action pancreatic lipase on triglycerides
in vivo and in vitro.
Acta Physiol. scand., 1952, **25**, 328-347.
11. BRADGON (J.-H.) et GORDON (R.-S. Jr.). — Tissue distribution of
 ^{14}C after intravenous of labeled chylomicrons and unesterified fatty
acids in the rat.
J. Clin. Invest., 1958, **37**, 574,

12. BRULE (M.) et LEMIERRE (A.).
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, séance du 23-12-1910.
13. Mc CANDLESS (E.-L.) et ZILVERSMIT (D.-B.). — Fate of triglycerides and phospholipids of lymph and artificial fat emulsions: Disappearance from the circulation.
Am. J. Physiol., 1958, **193**, 294-300.
14. CARLSON (L.-A.) et WADSTRÖM (L.-B.). — The blood lipids and the clearing factor.
Proceedings of IIIrd International Conference held in Brussels 26th to 28th of July 1956, on the biochemical problems of lipids, p. 113, Palais der Academien, Brussels.
15. CLELAND (W.-W.), WENDEL (L.-P.) and IACONO (J.-M.). — Measurement of low levels of clearing factor in blood.
III - Levels in fasting and lipemia serum.
U.S. Army Med. Research and Nutr. Laboratory, report n° 223, Denver, June 17, 1958.
16. DEUEL (H.-R. Jr.). — The lipids: Theirs chemistry and biochemistry. Vol. I: 1951; Vol. II: 1955; Vol. III: 1957.
Interscience Publishers Inc. New-York.
17. EDGREN (B.). — The production of lipaemia-clearing activity in dog plasma after intravenous injection of soja bean phosphatides.
Acta pharmacol. (K b h.), 1960, **16**, 270-281.
18. EDGREN (B.). — The removal of artifical fat emulsions from the blood stream of dogs.
Acta physiol. scand., 1960, **48**, 390-401.
19. EDGREN (B.). — Tolerance of the dog to intravenous fat emulsion.
Acta pharmacol. (K b h.), 1960, **26**, 260-269.
20. ENGELBERG (H.). — Human endogenous plasma lipaemia clearing activity after intravenous fat emulsion (lipomul).
J. Appl. Physiol., 1958, **12**, 292-296.
21. ENGELBERG (H.). — Plasma Heparin levels in man following intravenous fat emulsion.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1958, **97**, 304-308.
22. FRAZER (A.-C.). — Fat absorption and its disorders.
Brit. Med. Bull., 1958, **14**, 212-220.
23. FRAZER (A.-C.). — Le système d'absorption des graisses.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1951, **33**, 961-967.
24. FRAZER (A.-C.). — Lipid metabolism in G. F. Bourne and G. W. Kidder.
Biochemistry and physiology of nutrition, **1**, 212-264.
Academic Press Inc. NewYork, 1953.
25. FRAZER (A.-C.) et SAMMONS (H.-G.). — Formation of mono and diglycerides during hydrolysis of Triglycerides by pancreatic lipase.
Biochem J., 1945, **39**, 122-128.
26. FRAZER (A.-C.) et STEWART (H.-C.). — Ultramicroscopic parties in normal human blood.
J. Physiol. (Lond.), 1937, **90**, 18-30.
27. FRAZER (A.-C.) et STEWART (H.-C.). — The interpretation of normal chylomicrograph.
J. Physiol. (Lond.), 1939, **85**, 23-24.
28. FRAZER (A.-C.) et STEWART (H.-C.). — Chylomicrograph technique.
J. Physiol. (Lond.), 1939, **95**, 21-22.
29. FREDRICKSON (D.-S.) and GORDON (R.-S. Jr.). — Transport of fatty acids.
Physiol. Rev., 1958, **38**, 585-630,

30. FREEMAN (S.). — In: HOLMAN (A.-T.), LUNDBERG (W.-O.) and MALRIN (T.). — Progress in the chemistry of fats and other lipids. Pergamon Press. (London and New-York), 1955, **3**, 1.
31. FRENCH (J.-E.) and MORRIS (B.). — The removal of ^{14}C -labelled chylomicron fat from the circulation on rats. *J. Physiol.*, 1957, **138**, 326-339.
32. FRENCH (J.-E.) and MORRIS (B.). — The tissue distribution and oxidation ^{14}C -labelled chylomicron fat injected intravenously in rats. *J. Physiol.*, 1958, **140**, 262-271.
33. FRENCH (J.-E.), MORRIS (B.) and ROBINSON (D.-S.). — Removal of lipids from the blood stream. *Brit. Med. Bull.*, 1958, **14**, 234-238.
34. FRIMMER (M.). — Eine Methode zur Bestimmung der reticulo-endothelialen Clearance für Makromoleküle mit Hilfe von ^{32}P markiertem Kalium-Natrium polymetaphosphat. *Naunyn. Schmiedeberg's, Arch. exp. Path. Parma***2**, 1953, **217**, 91-97.
35. FROELICH (A.-L.). — L'épreuve d'hyperlipémie alimentaire normale et pathologique. *Rev. belge Méd. Experc.*, 1950, **20**, 225-275.
36. GARDNER (F.-H.) et PEREZ SANTIAGO (E.). — Oral absorption tolerance tests in tropical sprue. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1956, **98**, 467-474.
37. GILBERT (A.) et JOMIER (J.). — La cellule étoilée du foie. *Arch. Med. exp.*, 1908, **20**, 145-158.
38. GORDON (R.-S. Jr.). — Interaction between oleate and lipoproteins of human serum. *J. Clin. Invest.*, 1955, **34**, 477-484.
39. GRANGER (B.) et BAKER (R.-F.). — Electron microscope investigation of striated border of intestinal epithelium. *Anat. rec.*, 1950, **107**, 423-441.
40. GROSSMAN (M.-I.) and STRUB (I.-H.). — Effect of Heparin on fate of intravenously administered fat emulsions in rats. *Proc. Soc. Biol. (N.Y.)*, 1954, **85**, 356-359.
41. HAHN (P.-F.). — Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science*, 1943, **98**, 19-20.
42. HARVEY (L.). — Sublingual Heparin in hyperlipaemia: a preliminary report. *Angiology*, 1958, **9**, 311-313.
43. HAVEL (R.-J.). — Transport and metabolism of chylomicra. *Ann. J. Clin. Nutr.*, 1958, **6**, 662-668.
44. HAVEL (R.-J.) and FREDRICKSON (D.-S.). — The metabolism of chylomicra, I - The removal of palmitic and I- ^{14}C labelled chylomicra from dog plasma. *J. Clin. Invest.*, 1956, **35**, 1025-1032.
45. HELE (P.). — Biosynthesis of fatty acids. *Brit. Med. Bull.*, 1958, **14**, 201-206.
46. HERBST (F.-S.-M.), LEVER (W.-F.), LYONS (M.-E.) and HURLEY (N.-A.). — Effects of heparin on lipoproteins in hyperlipemia. Electrophoretic study of serum alpha and beta lipoproteins after their separation by fractionation of plasma proteins or ultracentrifugation flotation. *J. Clin. Invest.*, 1955, **34**, 581-589.
47. HERBST (F.-S.-M.), LEVER (W.-F.), WANDEL (W.-R.). — Effects of intravenously administered fat on the serum lipoproteins. *Science*, 1956, **123**, 843-844.

48. HODDER (E.-M.).
The Practitioner, 1873, 10-14.
49. HOLLENBERG (C.-H.). — Effect of nutrition on activity and release of lipase from rat adipose tissue.
Am. J. Physiol., 1959, **179**, 667-670.
50. HOLT (L.-E.), TIDWELL (H.-C.) and SCOTT (I.-F.-M.).
J. Pediatr., 1935, **6**, 151.
51. HUNTER (F.-M.) et PREVATT (A.-L.). — Diagnostic methods in intestinal malabsorption.
Am. J. Med. Sci., 1958, **261**, 81-100.
52. JAFFE (R.-H.) and BERMAN (S.-L.). — The relations between Kupffer cells and liver cell.
Arch. Path., 1928, **5**, 1020-1027.
53. JEFFRIES (G.-H.). — Effect of fat absorption on interaction of chyle and plasma in rat.
Quart. J. exp. Physiol., 1954, **39**, 77-81.
54. KABLER (J.-D.), ATWOOD (W.-H.) and SCHILLING (R.-F.). — Serum turbidity following a fat meal as a test of malabsorption.
J. Lab. Clin. Med., 1959, **54**, 427-433.
55. KAUSTE (O.). — Intravenous fat emulsions. Preparation of emulsions and disappearance of intravenously injected fat from the circulation in children.
Ann. Paediat. Fenn., 1958, **4** (Suppl. 10), 1-78.
56. (a) KESSLER (J.-I.). — Effect of lipomul infusion on plasma lipolytic activity.
J. Lab. Clin. Med., 1962, **59**, 558-567.
56. (b) KESSLER (J.-I.).
J. Lab. Clin. Med., 1962, **60**, 747.
57. KESTENS (P.-J.), HAHE (J.-J.) et WIBIN (E.). — Test de résorption de la trioléine et de l'acide oléique marqués à 131 I.
Rev. Int. Hépat., 1958, **8**, 549-563.
58. KINSBURY (K.-J.), SHUTTLEWORTH (K.-E.-D.) and MORGAN (D.-M.). — A study of plasma glyceride clearance.
Clin. Sci., 1962, **23**, 251-263.
59. KNOOP (F.).
Hofmeisters Beitr. Chem. Physiol. Path., 1905, **6**, 150.
60. KORN (E.-D.). — Clearing factor, a Heparin activated lipoprotein-lipase. II. substrate specificity and activation of coconut oil.
J. Biol. Chem., 1955, **215**, 15-26.
61. KUO (P.-T.), JOYNER (C.-R. Jr.) and REINHOLD (J.-G.). — Effects of fat ingestion and heparin administration on serum lipids of « normal » hypercholesterolemie, hyperlipemie and arteriosclerotic subjects.
Am. J. Med. Sci., 1956, **232**, 613-623.
62. LARCAN (A.), DRIF (M.). — Les lipides injectables de l'alimentation parentérale à propos d'une émulsion particulièrement bien tolérée, la « solution U » d'Edgren et Wretling.
Thérapie, 1962, **17**, 1043-1051.
63. LARCAN (A.), WOLFF (J.) et WOLFF (R.). — Recherche sur la lipoprotéine-lipase et le facteur inhibiteur dans le syndrome* néphrotique.
Path. et Biol., 1962, **10**, 5-6, 417-423.
64. LEMIERRE (A.), BRULE (M.), WEILL (A.) et LAUDAT (M.). — Les troubles de l'absorption intestinale des graisses dans les rétentions biliaires et les affections pancréatiques. Mode de recherche et valeur diagnostique.
Presse Méd., 1919, **27**, 425-427.

65. LEVER (W.-F.) and BASKYS (B.). — Effects of intravenous administration of fat emulsions and their emulsifying agents.
J. Invest. Derm., 1957, **28**, 317-320.
66. MAZOWITZ (C.) and MANN (F.-C.).
Am. J. Physiol., 1930, **93**, 521.
67. MASHFORD (M.-L.) and NESTEL (P.-J.). — Disposal of intravenously administered fat in subjects with atherosclerosis and in normal controls.
Circulat. Res., 1961, **9**, 7-11.
68. MENG (H.-C.). — In: NAJJAR (V.-A.). — Fat metabolism a symposium on the clinical and biochemical aspects of fat utilization in health disease.
The Johns Hopkins Press, Baltimore, p. 69, 1954.
69. MORETON (J.-R.). — Chylomicronemia, fat tolerance and atherosclerosis.
J. Lab. Clin. Med., 1950, **35**, 373-384.
70. MORRIS (B.) and COURTICE (F.-C.).
Quart. J. exp. Physiol., 1956, **41**, 341-348.
71. MUELLER (J.-F.). — Experience in human beings with an improved fat emulsion for intravenous administration.
J. Lab. Clin. Med., 1957, **50**, 257-266.
72. MUELLER (J.-F.). — Studies of the phenomenon of the clearing of infused fat emulsions from human blood and its relationship to the febrile reaction.
J. Lab. Clin. Med., 1957, **50**, 267-277.
73. MURRAY (R.-G.) and FREEMAN (S.). — The morphologic distribution of intravenously injected fatty chyle and artificial fat emulsion in rats and dogs.
J. Lab. Clin. Med., 1951, **38**, 56-59.
74. MESTEL (P.-J.), DENBOROUGH (M.-A.) and O'DEA (J.). — Disposal of human chylomicrons administered intravenously in ischemic heart disease and essential hyperlipemia.
Circulat. Res., 1962, **10**, 786-791.
75. NOMURA (T.). — Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung: Schwankung des Fettgehalts im Blute nach Fettinfusion.
J. Exper. Med., 1921, **12**, 247-253.
76. OSMON (K.-L.), ZINN (W.-J.) and WHARTON (E.-K.). — Simplified test of fat absorption: comparison of serum turbidity; chylomicronemia and total lipid values after fat test meal.
J. Amer. med. Ass., 1957, **164**, 633-638.
77. PHOCAS (E.), CHARBONNIER (A.), WOLFF (R.). — Le facteur clarifiant post-héparine du plasma dans les affections hépatiques.
Path. Biol., 1962, **10**, 797-802.
78. RILLET (B.). — Epreuve d'hyperlipémie provoquée au cours de certaines affections hépatiques.
Rev. Int. Hépatol., 1953, **3**, 13-33.
79. RIZACK (M.-A.). — Intravascular effect of Heparin on plasma non esterified fatty acid and triglyceride during alimentary lipemia.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1960, **104**, 111-113.
80. ROBINSON (D.-S.). — The effect of changes in nutritional state on the lipolytic activity of rat adipose tissue.
J. Lipid Res., 1960, **1**, 332-338.

81. ROBDELL (M.). — The removal and metabolism of chylomicrons by adipose tissue in vitro.
J. Biol. Chem., 1960, **235**, 1613-1620.
82. ROGER (G.-H.), BINET (L.). — Recherches sur la physiologie du poumon.
Rev. Méd. Paris, 1925, **42**, 1.
83. RONY (H.-R.) and MORTIMER (B.).
Endocrinology, 1935, **15**, 388.
84. SATO (G.). — Verhalten der ölemulsionen verschiedener Dispersität nach intravenöser Darreichung mit besonderer Berücksichtigung der Fettembolie der Lunge.
Tohoku J. Exper. Med., 1931, **18**, 120-138.
85. SCHMIDT (Ad.). — Weitere Mittheilungen über Functionsprüfung des Darmes.
Berl. klin. Wschr., 1898, **35**, 902-906.
86. SCHOENHEIMER (R.) and RITTENBERG (D.). — Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism.
J. Biol. Chem., 1935, **111**, 163-181.
87. SCHON (H.) and DEGENER (V.). — Untersuchungen über die Häufigkeit der Klärinsuffizienz.
Münch. med. Wschr., 1962, **37**, 1704-1707.
88. SCHWARTZ (L.), WOLDOW (A.) and DUNSMORE (R.-A.). — Determination of fat tolerance in patients with myocardial infarction; method utilizing serum turbidity changes following fat meal.
J. Amer. Med. Ass., 1952, **149**, 364-366.
89. SICARD, FABRE et FORESTIER. — La Lipodérèse chez l'homme.
C. R. Soc. Biol., 1923, **88**, 564-565.
90. THANNHAUSER (S.-J.) and STANLEY (M.-M.). — Serum fat curves following oral administration of I¹³¹ labelled neutral fat to normal subjects and those with idiopathic hyperlipemia.
Trans. Ass. Amer. Physns., 1949, **62**, 245-252.
91. TRAISMAN (H.-S.), BECKER (G.-H.) and SLACK (J.). — Lipid clearance in juvenile diabetes mellitus and in glycoegen storage disease.
Quart. Bull. northw. Univ. Med. Sch., 1962, **36**, 18-24.
92. TREMOLIERES (F.) et CHERAMY (P.). — Le lipiodol et le diagnostic des insuffisances pancréatiques.
Conc. Méd., 1932, **59**, 32-41.
93. VERZAR (F.) and LASZT (L.). — Nebennierinde und Fettresorption.
Biochem. Z., 1935, **278**, 396-400.
94. WADDEL (W.-R.), GEYER (R.-P.), SASLA (I.-M.) and STARE (F.-J.). — Normal disappearance curve of emulsified fat from the blood stream and some factors with influence it.
Amer. J. Physiol., 1953, **174**, 39-42.
95. WADDEL (W.-R.), GEYER (R.-P.), OLSEN (R.-E.), ANDRUS (S.-B.) and STARE (F.-J.). — Clinical experience with intravenous infusion of emulsified fat.
J. Lab. Clin. Med., 1955, **45**, 697-710.
96. WOLFF (J.). — Recherche sur le facteur clarifiant et le facteur inhibiteur en clinique.
(Th. Méd. Nancy, 1960), dactylogr., 121 p.
97. WOLFF (R.) et BRIGNON (J.-J.). — Etude comparée de l'activité clarifiante in vitro du sérum après injection de diverses substances héparinoïdes.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, **121**, 255-267.

98. WOLFF (R.) et coll. Paris. — A propos de l'épuration lipidique du plasma chez le lapin.
C. R. Soc. Biol., 1962, **156**, 1068-1070.
 99. WOLFF (R.) et coll.
C. R. Acad. Sci. Paris, séance du 4 juin 1962.
 100. WOLFF (R.), LARCAN (A.), BRIGNON (J.-J.), DRIF (M.) et SCHEMBERG (M.). — L'emploi des émulsions injectables de graisses pour l'étude de l'épuration lipidique du plasma.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, **12**, 943-946.
 101. WRETJIND (A.).
Nord. Med., 1955, **53**, 1013-1019.
 102. YAMAKAWA (S.). — Parenteral Nutrition, part 1, section B, Intravenous fat emulsion.
Nippon naika Gekkwai Zasshi, 1920, **17**, 1-22.
-

Vu:
Nancy, le 2 octobre 1963
Le Président de Thèse,
Professeur WOLFF.

VU ET APPROUVÉ:
Nancy, le 3 octobre 1963.
Le Doyen,
Professeur A. BEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Nancy, le 4 octobre 1963.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
P. IMBS.

*

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	15
PHYSIOLOGIE	17
<i>Mécanisme d'absorption des graisses</i>	19
Facteurs de l'absorption	19
Processus de l'absorption	19
Voies d'absorption	20
La lipémie	20
<i>Mécanisme d'épuration des chylomicrons</i>	23
Généralités	23
Constitutions des chylomicrons	23
Méthode de mesure des chylomicrons	24
Destin des chylomicrons (Résultats des expériences chez l'animal)	24
La demi-vie des chylomicrons	25
Epuration des chylomicrons en particules intacts...	25
Epuration des chylomicrons après dégradation. ...	30
LES ÉPREUVES D'HYPERLIPÉMIE PROVOQUÉES (chez l'homme).	35
Généralités	35
<i>Hyperlipémie alimentaire</i>	37
Les substrats :	
Graisses naturelles	37
Graisses marquées	38
Les résultats chez le sujet normal.	38
Les résultats en pathologie	40

	PAGES
<i>Hyperlipémie par voie intraveineuse</i>	47
Les substrats :	
Chylomicrons	47
Graisses marquées	48
Emulsions lipidiques injectables	48
Les résultats chez le sujet normal	49
Les résultats en pathologie	51
Epreuves d'hyperlipémie dans les affections athéromateuses	51
Epreuves d'hyperlipémie chez les sujets hyperlipémiques	52
Epreuves d'hyperlipémie chez les sujets diabétiques	56
TRAVAIL EXPÉRIMENTAL	61
Généralités	61
Technique (méthode d'étude pratique de l'épuration lipidique)	62
Le choix des malades	65
Les résultats en pathologie dans les affections suivantes :	
Affections hépatiques	67
Le diabète	69
Les syndromes néphrotiques	69
Les affections malignes	70
Les affections diverses	71
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	109

Imprimerie Georges Thomas - Nancy
Dépôt légal II-1965 - N° 659

